Doorenbos, 1923.
hess LEIDEN 1923

SENSIBILISEEREND VERMOGEN VAN TUBERCULINUM KOCHII, GETOETST AAN SUBCUTANE REÏNJECTIE EN UTERUSHOORN-REACTIE.

W. DOORENBOS.

SENSIBILISEEREND VERMOGEN VAN TUBERCULINUM KOCHII, GETOETST AAN SUBCUTANE REÏNJECTIE EN UTERUSHOORN-REACTIE.

SENSIBILISEEREND VERMOGEN VAN TUBERCULINUM KOCHII, GETOETST AAN SUBCUTANE REÏNJECTIE EN UTERUSHOORN-REACTIE.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE LEIDEN, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS Mr. H. KRABBE, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID, VOOR DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP VRIJDAG 7 DECEMBER 1923, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR,

DOOR

WILLEM DOORENBOS

ARTS,

GEBOREN TE 's GRAVENHAGE.

DRUKKERIJ LOUIS H. BECHERER — LEIDEN — 1923.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/sensibiliseerend0000will

Aan mijne Ouders.

Het voltooien van dit proefschrift, het einde mijner academische studie, biedt mij de welkome gelegenheid U, Hoogleeraren, Lectoren en Privaat-docenten der Geneeskundige en Philosophische Faculteiten, openlijk te mogen bedanken voor het van U genoten onderwijs.

Vooral U, Hooggeleerde de Jong, hooggeachte Promotor ben ik veel dank verschuldigd voor de bereidwilligheid, waarmede gij als promotor hebt willen optreden.

De jaren, dat ik als assistent aan het Laboratorium voor Vergelijkende Pathologie te Leiden, onder Uwe leiding werkte, zullen mij steeds in het geheugen blijven als een tijd, waarin ik veel nuttigs leerde.

Uw scherp oordeel en critische geest zullen mij steeds voor oogen blijven.

Ook U, Hooggeleerde Storm van Leeuwen betuig ik mijn dank voor de bereidwilligheid, waarmede gij mij toestond in Uw Laboratorium te werken en voor Uwe belangstelling voor mijn proeven.

Aan de beheerders der Fundatie van Renswoude, welke mij indertijd in staat stelden, mijn studies te Leiden aan te vangen, betuig ik mijn dank voor hetgeen zij voor mij deden.

De prettige samenwerking met U, Mertens, conservator en assistenten, zal steeds in mijn herinnering bewaard blijven.

Ook aan U, Veltema en het verdere personeel van het Laboratorium voor Vergelijkende Pathologie, mijn dank voor de technische hulp.

INHOUD.

HOOFDSTUK I.

Bladz.
INLEIDING; DOEL VAN HET ONDERZOEK 1

HOOFDSTUK II.

LITERATUUROVERZICHT 4

HOOFDSTUK III.

EIGEN ONDERZOEK 31

1. HET GEBRUIKTE PROEFDIER 31
2. DE BEREIDING VAN OUDE TUBERCULINE 35
3. DE EIGENLIJKE PROEVEN 36
4. DE WERKING VAN OUDE TUBERCULINE OP DE OVERLEVENDE UTERUSHOORNEN VAN DE CAVIA. . . 63

a. OP DE UTERUSHOORNEN VAN NORMALE CAVIAE . . 70
b. „ „ „ „TUBERCULEUZE CAVIAE 72
c. „ „ „ „CAVIAE, VOORBEHANDELD MET TUBERCULINE 76
d. CONTRÔLEPROEF MET SERUM 77

HOOFDSTUK IV.

ALGEMEEN OVERZICHT DER VERKREGEN RESULTATEN, EN GEVOLGTREKKINGEN 79

STELLINGEN.

HOOFDSTUK I.

Inleiding; doel van het onderzoek.

Brengt men in het lichaam van een tuberculeuzen mensch of dier een geringe hoeveelheid tuberculine, dan volgt daarop gewoonlijk een bepaalde reactie, waarvan de eigenschappen nog kunnen verschillen naar de wijze, waarop de tuberculine is toegediend.

De meest bekende van deze „tuberculinereacties" zijn de subcutane, door ROBERT KOCH aangegeven, de ophthalmo- of conjunctivale (WOLFF-EISNER, CALMETTE), de intracutane (MANTOUX, MOUSSU, VALLÉE, RÖMER), de cutane (v. PIRQUET) en de percutane (MORO); doch er bestaan nog andere, minder gebruikelijke reacties.

De karakteristieke verschijnselen, die bij een tuberculeus individu bij toepassing van een der genoemde tuberculine-reacties optreden, vormen de *„positieve tuberculine-reactie"*.

Wanneer, na behandeling met tuberculine, een *„positieve reactie"* bij mensch of dier optreedt, dan wil men de conclusie trekken, dat dit individu tuberculeus is.

Daarbij moet men dan echter toch het feit voor oogen houden, dat men ook een „positieve tuberculine-reactie" kan opwekken bij een dier, dat *niet tuberculeus is*, doch dat *op een bepaalde manier, b.v. met filtraten uit tuberculeus veranderde organen, is voorbehandeld* (MC. JUNKIN, SPRONCK, BAIL). Een „positieve tuberculine-reactie" behoeft dus *niet altijd* te wijzen op een *infectie met tuberkelbacillen.*

Volgens CALMETTE kan men een dier door voorbehandeling met Tuberculinum Kochii niet zoodanig sensibiliseeren, dat men er een „positieve tuberculine-reactie" bij kan opwekken. Geschiedt de sensibilisatie wel, dan is dit een sensibilisatie tegen de in de oude tuberculine aanwezige bijproducten;

werkt men met gezuiverde tuberculine-soorten, dan is sensibilisatie niet mogelijk.

De koortsreacties, welke hij waarnam bij menschen na 7—8 op elkaar volgende injecties met Tuberculinum Kochii hebben volgens hem niet het karakter van de echte tuberculinereactie, en hij schrijft ze ook toe aan de *onzuiverheden* van deze tuberculine.

Eenigermate in tegenspraak hiermede is het door denzelfden onderzoeker waargenomen feit, dat men bij een konijn 16 uur na een intraveneuze injectie met, *door alcohol-praecipitatie gezuiverde tuberculine*, een „positieve ophthalmo-reactie" kan opwekken. De gevoeligheid voor tuberculine was bij dit dier drie dagen na de injectie wel weer verdwenen, doch men kan daarom de mogelijkheid niet uitsluiten, dat door een op andere wijze doorgevoerde voorbehandeling met deze stof een meer blijvende gevoeligheid er tegenover optreedt.

Over de opvatting van Calmette omtrent de onzuiverheid of zuiverheid der oude tuberculine zal overigens nog nader te spreken zijn.

Het door Seligmann en Klopstock geconstateerde feit, dat men door een intensieve en herhaaldelijk toegepaste subcutane en intracutane voorbehandeling met Tuberculinum Kochii bij caviae een gevoeligheid kan opwekken, welke zich uit in het optreden van anaphylactische verschijnselen na een intraveneuze reïnjectie met deze stof, wijst er ook op, dat een sensibilisatie met „oude tuberculine" mogelijk is.

Zij kregen bij de intracutane tuberculineproef bij deze dieren wel geen karakteristieke tuberculinereactie „en cocarde", doch het is daarom niet buitengesloten, dat het door een op andere manier toegepaste voorbehandeling met Tuberculinum Kochii *wel* kan gelukken om caviae een meer karakteristieke tuberculinegevoeligheid te bezorgen.

Het loont dus zeker de moeite, juist in verband met den aard van de werking van de tuberculine, nog eens te onderzoeken hoe het staat met het sensibiliseerend vermogen van „oude tuberculine van Koch".

De levende tuberkelbacillus heeft de sensibiliseerende eigen-

schap tegen oude tuberculine in hooge mate. Wanneer de Tuberculinum Kochii, welke uit de cultuur van deze bacillen wordt bereid, deze eigenschap mist, zooals CALMETTE zegt, komt men tot de vraag, op welk punt van de tuberculinebereiding dit vermogen verloren gaat.

Het scheen dus van belang:

1°. Nog eens na te gaan of Tuberculinum Kochii sensibiliseerend kan werken tegen hernieuwd inbrengen van hetzelfde praeparaat;

2°. te onderzoeken, indien dit *niet* het geval mocht blijken, in welk stadium van de tuberculinebereiding dit vermogen verloren gaat.

Ter toelichting van de wenschelijkheid van het onderzoek en van de wijze waarop daarbij te werk werd gegaan is het noodig in te gaan op de zeer omvangrijke tuberculine-literatuur, al mag dit misschien ook tot een te droge opsomming van gegevens voeren. Wenschelijk is het echter ook, deze in het geheugen terug te roepen, omdat de veelvuldige toepassing der *locale tuberculinereacties* wel eens te veel doet vergeten, dat de basis van onze kennis omtrent tuberculinereacties nog steeds gelegen is in de oorspronkelijke subcutane toepassing, met de daarop volgende reactie-verschijnselen bij het tuberculeuze individu.

HOOFDSTUK II.

Literatuuroverzicht.

Inderdaad groot was het enthousiasme, hetwelk volgde op de mededeeling van ROBERT KOCH [1]) in het jaar 1890, dat door hem een middel tegen tuberculose was gevonden. Het bestond uit een bruinachtig gekleurde, heldere vloeistof, welke onderhuids moest worden ingespoten, waardoor het volgens KOCH gelukte, om proefdieren ongevoelig te maken tegenover enting met tuberkelbacillen, terwijl tuberculeuze processen bij reeds zieke dieren tot stilstand konden worden gebracht.

Tal van onderzoekers begonnen het nieuwe middel, thans bekend onder den naam van *tuberculine*, bij hun patiënten toe te passen en in den beginne scheen het, dat de resultaten bevredigend waren.

Het duurde echter niet lang of er kwamen ook minder gunstige werkingen voor den dag en spoedig bleek, dat de behandeling van lijders aan tuberculose op de door KOCH aangegeven wijze soms uiterst gevaarlijk kon zijn en tot de meest ongewenschte complicaties aanleiding kon geven.

Gewoonlijk ontstond na de subcutane toediening van de tuberculine een pijnlijke zwelling op de injectieplaats, terwijl temperatuursverhooging optrad, vergezeld van een algemeen gevoel van ziek zijn, hoofdpijn, misselijkheid en vermeerderde expectoratie. Ook de objectief waarneembare klinische verschijnselen werden in den regel duidelijker en waar men eerst nog twijfelde aan het aanwezig zijn der tuberculeuze

[1]) R. Koch. Weitere Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose. Deutsche Med. Woch. 1890. No. 46*a*. Extra Ausgabe.
R. Koch. Fortsetzung der Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose. Deutsche Med. Woch. 1891, No. 3.

infectie, kreeg men nu vaak zekerheid aangaande de localisatie en de uitgebreidheid van het proces.

Soms waren deze algemeene en haardverschijnselen buitengewoon hevig; oude, reeds tot rust gekomen longhaarden vlamden weer op en in plaats van te verbeteren, werd de algemeene toestand van de patiënten ernstiger. Voorzichtigheid was dus geboden.

Dat Koch zelf tuberculeus geïnfecteerd was blijkt duidelijk uit de beschrijving van de symptomen, welke hij bij zichzelf waarnam na een subcutane injectie met 0.25 cM.^{3} tuberculine.

„Drei bis vier Stunden nach der Injektion Ziehen in den „Gliedern, Mattigkeit, Neigung zum Husten, Athembeschwerden, „welche sich schnell steigerten; in der fünften Stunde trat „ein ungewöhnlich heftiger Schüttelfrost ein, welche fast eine „Stunde andauerte; zugleich Uebelkeit, Erbrechen, Ansteigen „der Körpertemperatur bis zu 39.6° C.; nach etwa 12 Stunden „liessen sämtliche Beschwerden nach, die Temperatur sank „und erreichte bis zum nächsten Tage wider die normale „Höhe; Schwere in den Gliedern und Mattigkeit hielten noch „einige Tage an, ebenso lange Zeit blieb die Injektionsstelle „ein wenig Schmerzhaft und geröhtet" (Deutsche. Med. Woch. 1890, No. 46*a*).

Uit de door Koch medegedeelde verschijnselen is af te leiden, dat, zooals later ook door de tuberculinewerking bij dieren zoo duidelijk is bekend geworden, tot de verschijnselen door de subcutane tuberculine-injectie opgewekt bij tuberculeuze individuen behooren:

1°. Algemeen onwel zijn, waarbij op koorts wijzende verschijnselen.
2°. Temperatuursverhooging.
3°. Locale verschijnselen op de plaats der injectie.
4°. Haardverschijnselen op de plaatsen waar het tuberculeuze proces gezeteld is.

Wanneer men jonge zuigelingen, waarvan men vermoeden kan, dat zij volkomen vrij zijn van tuberculose, inspuit met tuberculine, dan blijkt, dat deze stof zelfs in groote doses (tot 1 c.M^3. van het onverdunde praeparaat) onschadelijk

voor hen is (Schreiber [1]), Binswanger [2]), Schlossmann [3])).

Thans heeft de tuberculine hoofdzakelijk een diagnostische waarde, waarop reeds door Koch de aandacht was gevestigd, terwijl de waarde als geneesmiddel voor tuberculose van minder belang is dan eerst werd gedacht.

De feiten, door Koch waargenomen, welke leidden tot de ontdekking der tuberculine en welke den grondslag vormden voor zijn tuberculose-behandeling waren, in het kort de volgende.

Wanneer men een gezonde cavia met een reincultuur van tuberkelbacillen ent, dan ontstaat na enkele dagen op de entplaats een hard knobbeltje, dat spoedig verweekt, doorbreekt en een ulcus vormt, hetwelk tot aan den dood toe blijft bestaan.

Het verloop is geheel anders wanneer een reeds tuberculeus geïnfecteerde cavia geënt wordt. Er vormt zich geen knobbeltje, doch de huid wordt hard en neemt een donkere kleur aan, welke zich uitbreidt tot een middellijn van 0.5—1 cM. rond de entplaats. De zoo veranderde huid wordt necrotisch en wordt afgestooten, waarna een ulcereerende vlakte overblijft, welke echter spoedig geneest, zonder dat de regionaire lymphe-klieren geïnfecteerd worden.

Wanneer men doode tuberkelbacillen fijnwrijft, in water suspendeert en deze suspensie subcutaan inspuit bij een gezonde cavia, ontstaat alleen maar een locale ettering.

Tuberculeuze caviae worden daarentegen reeds door zeer geringe doses van deze doode tuberkelbacillen gedood en wel binnen 6—24 uur, afhankelijk van de dosis.

Een dosis, welke niet voldoende is om een tuberculeuze cavia te dooden, kan een uitgebreide necrose der huid rondom de entplaats verwekken, zooals boven reeds is gezegd. Spuit men een nog geringere dosis in, dan blijven de dieren in leven en wanneer de injecties met tusschenpoozen van 1—2

---

[1]) Schreiber. Tuberkulinversuche bei älteren Kindern und Neugeborenen. Deutsch. Med. Woch. 1898, No. 51. S. 816.

[2]) Binswanger. Archiv. f. Kinderheilk. Bd. 10, 1903, S. 1—4.

[3]) Schlossmann. Deutsche Med. Woch. 1909, No. 7.

dagen herhaald worden, treedt spoedig een merkbare verbetering in den algemeenen toestand der dieren op.

De ulcereerende oorspronkelijke entwond wordt kleiner en geneest, wat zonder een dergelijke behandeling nooit voorkomt. De gezwollen lymphekliеren worden kleiner, de voedingstoestand van het dier wordt beter en het ziekteproces komt, wanneer het nog niet te ver is voortgeschreden, tot stilstand.

De doode tuberkelbacillen blijven op de injectieplaats liggen en verwekken grootere of kleinere etteringen. De heilzame invloed wordt dus blijkbaar uitgeoefend door oplosbare stoffen, welke door de lichaamsvochten betrekkelijk snel uit de doode bacillen worden uitgeloogd, terwijl de etteringverwekkende stoffen langer aan de bacillen gebonden blijven en eerst langzaam haar werking uitoefenen.

Het kwam er dus op aan om de heilzame stof van de tuberkelbacillen af te splitsen en het eindresultaat van de pogingen hiertoe was, dat dit gelukte met behulp van een 40—50 % glycerineoplossing.

Het nieuwe middel van Koch, de tuberculine, was dus een glycerine-extract uit de reinculturen van tuberkelbacillen.

De hierboven vermelde feiten worden thans aangeduid met den naam „phenomeen van Koch" en de bestudeering er van heeft vooral ook er toe bijgedragen, om tot nadere kennis en dieper inzicht te komen in het wezen der tuberculose-immuniteit (Calmette [1]).

Het tuberculeuze organisme is dus gevoelig voor het inbrengen van tuberkelbacillen en hun producten, en reageert daarop geheel anders dan een gezond. Koch is de eerste geweest, welke experimenteel een overgevoeligheidsreactie aantoonde, welke reacties thans algemeen bekend zijn onder den naam van *allergische*, *hypersensibiliteits-* en *anaphylactische*.

De waarneming, dat een reeds tuberculeus individu zich op *andere* wijze gedraagt tegenover een reïnfectie, of beter

---

[1]) Calmette. L'Infection bacillaire et la Tuberculose chez l'homme et les animaux. Paris 1922, pag. 529.

gezegd super-infectie met tuberkelbacillen, was reeds vroeger gedaan door de klinici en is uitgedrukt in de uitspraak van Marfan [1]), welke zegt:

„On ne constate prèsque jamais de tuberculose pulmonaire „évidente et en évolution, chez des sujets qui, pendant l'en- „fance, ont été atteints d'écrouelles (adénite tuberculeuse „suppurée du cou) et qui en ont guéri complètement avant „l'âge de 15 ans, cette guérison ayant eu lieu avant qu' „aucun autre foyer de tuberculose ait été appréciable."

Het „phenomeen van Koch" geeft er de verklaring van; een reeds tuberculeus individu reageert steeds krachtiger op het binnendringen van tuberkelbacillen en er vormen zich snel ulcera, waardoor de bacteriën weer uit het lichaam naar buiten worden gevoerd.

Bovendien hebben voortdurend herhaalde kleine infecties met tuberkelbacillen een gunstigen invloed op actieve tuberculeuze processen, zooals ook werd aangetoond door Bruyant [2]), die in het lichaam van een cavia, welke hij gedurende enkele maanden om de 1—3 dagen inspoot met tuberkelbacillen, sterke bindweefselvorming vond om de tuberculeuze haarden, wat wees op een krachtige reactie tegen het ingedrongen virus.

Wanneer men zich een begrip tracht te vormen van hetgeen er nu eigenlijk precies in het tuberculeuze lichaam gebeurt bij de tuberculinewerking, dan stuit men op groote moeilijkheden.

Koch meende, dat de *werking van tuberculine* op een tuberculeus dier daarin bestond, dat het *levende tuberculeuze weefsel* door deze stof werd aangegrepen en gedood en hij kwam tot deze meening door hetgeen hij waarnam bij lijders aan lupus, welke waren ingespoten met tuberculine en waarbij hij het lupeuze weefsel onder de behandeling als het ware weg zag smelten.

Tevens verklaarde hij hiermede de waarneming, dat bij op

---

[1]) Marfan. A. De l'immunité conférée par la guérison d'une tuberculose locale pour la phthisie pulmonaire. Archives Générales de Médecine 1886, p. 423 en 575.

[2]) Bruyant. Compt. Rend. Soc. Biol. 15 juillet 1911.

elkaar volgende tuberculine-injecties de dosis snel verhoogd kan worden, zonder sterkere reacties te krijgen, doordat het levende tuberculeuze weefsel door de eerste injecties is verdwenen, en dus de opnieuw ingespoten tuberculine geen aangrijpingspunt meer kan vinden.

In het midden latend of deze opvatting geheel juist is, een feit is het, dat het bij het dierexperiment den indruk maakt alsof tuberculine het tuberculeuze weefsel opzoekt en het eerst haar werking ontvouwt op die plaatsen, waar dit weefsel zich bevindt. Dit gebeurt niet alleen in een tuberculeus dier, doch ook wanneer men bij een gezond dier een brei van tuberculeuze organen intraperitoneaal inspuit en daarna op een of andere wijze tuberculine, ziet men de klinisch diagnostiseerbare verschijnselen het eerst optreden in de peritoneaalholte, waar de tuberculeuze orgaanbrei zich bevindt.

„Der Ort der Tuberkulininjektion ist gleichgültig; die erst „erkennbaren Krankheitssymptome bilden sich immer an der „Stelle aus, wo das tuberkulöse Gewebe injiziert wurde" zegt Bail [1]).

Men zou kunnen probeeren, om de tuberculinewerking op het tuberculeuze individu te verklaren door b.v. aan te nemen, dat het organisme, hetwelk zich door de infectie reeds in een soort vergiftigingstoestand bevindt, de toediening van een geringe dosis gif, die de maat als het ware doet overloopen, niet meer verdraagt en daarom zoo hevig reageert.

Bevredigend is deze oplossing niet en de waargenomen feiten kunnen er niet mede verklaard worden. Hoe wil men op deze wijze het feit begrijpen, dat een dier hetwelk ergens in het lichaam een oude, volkomen tot rust gekomen tuberculeuzen haard heeft, van waar uit bijna geen giffen meer worden uitgezonden naar andere deelen van het lichaam, nog sterk reageert op tuberculine? Zoo'n dier vertoont geen enkel klinisch verschijnsel, hetwelk zou kunnen doen vermoeden dat de tuberculeuze haard aanwezig is; het gedraagt zich in alle opzichten op dezelfde

---

[1]) Bail. Weitere Versuche, betreffend die Uebertragung der Tuberkulinempfindlichkeit. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. XII, 1912, S. 451.

wijze als een volkomen gezond individu en toch reageert het organisme nog sterk op tuberculine.

Verder heeft men nog de gewenning van het tuberculeuze organisme aan tuberculine, welke evenmin op bovengenoemde manier verklaard kan worden.

Tegenwoordig worden veel duistere en geheimzinnige ziektebeelden en symptomencomplexen (asthma, hooikoorts, migraine, urticaria, epilepsie) opgevat als uitingen van een overgevoeligheid van het lichaam tegenover bepaalde stoffen, en stelt men ze dus op één lijn met hetgeen waargenomen kan worden bij bepaalde anaphylactische verschijnselen.

Zouden de verschijnselen, welke optreden na een tuberculineinjectie bij een tuberculeus individu, nu ook niet op te vatten zijn als uitingen van anaphylaxie, hypersensibiliteit of allergie, welke hun oorsprong zouden kunnen vinden in het samenkomen van antigeen en antilichaam?

Een poging tot het aantoonen van een antistof-antigeenwerking bij de tuberculinereactie deden reeds Wassermann en Bruck [1]), die een hypothese opstelden welke in het eerst zeer aannemelijk leek, doch welke geen stand heeft kunnen houden.

In het tuberculeuze dier zou antituberculine gevormd worden, welke zich voornamelijk ophoopt rondom en in de tuberculeuze haarden, doch zich ook door het geheele lichaam verspreidt. Wordt nu tuberculine ingespoten, dan verbindt de antituberculine zich er mede en ontstaat een giftige stof, welke de oorzaak is van de optredende symptomen.

Een andere meening, welke is opgeworpen ter verklaring der tuberculinewerking is die, welke aanneemt, dat in het tuberculeuze lichaam stoffen (lysinen) circuleeren, welke lytisch werken op de endotoxinen van den tuberkelbacil.

Deze lysinen zouden de ingespoten tuberculine ontleden, waardoor giftige afbraakproducten ontstaan, welke de symptomen doen optreden.

---

[1]) Wassermann. A. und Bruck. C. Experimentelle Studiën über die Wirkung von Tuberkelbacillen-Präparaten auf dem tuberculös erkrankten Organismus. Deutsch. Med. Woch. 1906 No. 12.

Het is vooral NICOLLE [1]), welke deze „lysine-theorie" aanhangt en hij vindt steun in de proeven van HEKMAN [2]). Deze deed bij 10 cM.^{3} serum van tuberculoselijders 1 cM.^{3} van een 40 % oplossing van tuberculine, liet dit mengsel 5 min. bij kamertemperatuur staan en druppelde dan om de 2—3 minuten een weinig er van in het oog van een gezond konijn. Er trad dan een ophthalmo-reactie op, zoodat hij tot de conclusie kwam, dat zich in dit serum stoffen bevonden, welke in staat zijn om tuberculine om te zetten in giftige producten, welke het oog prikkelen.

Geheel in denzelfden geest is de verklaring welke FRIEDBERGER [3]) geeft van de tuberculinereacties en welke verklaring geheel overeenkomt met zijn opvatting omtrent de genese der anaphylactische verschijnselen, die hierin bestaat, dat hij aanneemt dat door het samenkomen van antigeen en antistof in tegenwoordigheid van complement een nieuwe, zeer giftige stof, *anaphylatoxine*, ontstaat, welke de oorzaak is van de anaphylactische verschijnselen.

Wil men de tuberculinereactie beschouwen als een anaphylactische reactie, dan moet men het er over eens zijn, dat de bij de tuberculinereactie waargenomen verschijnselen inderdaad klinisch te rangschikken zijn onder de anaphylactische.

Een organisme, dat overgevoelig is tegenover bepaalde stoffen b.v. paardenserum, reageert op een parenterale toediening hiervan soms met acute verschijnselen, welke samengevat worden onder den naam van „anaphylactischen shock" (RICHET [4]).

De symptomen kunnen hierbij peracuut optreden en binnen enkele minuten den dood van het dier veroorzaken; doch ook kunnen de verschijnselen zich langzamer ontwikkelen en

---

[1]) Nicolle. Annales de l'Inst. Pasteur 1908, pag. 132 et 137.

[2]) Hekman. J. Bijdrage tot de analyse der Tuberkuline-werking. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 13 Dec. 1913.

[3]) Friedberger. E. (und E. Goldsmid). Ueber die Bildung akut wirkenden Anaphylatoxins aus verschiedenen Mikro-organismenarten. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. IX, 1911, S. 398, S. 406 und S. 431.

[4]) Richet. Ch. L'Anaphylaxie. Paris 1914.

minder hevig zijn, afhankelijk van den graad van overgevoeligheid van het dier en van de grootte der „*injection déchaînante.*"

Zoo neemt men in de zwaarste gevallen hevige dyspnoe en krampen waar en sterft het dier binnen vijf minuten na de injectie; in lichtere gevallen treden de dyspnoe en de krampen wel op, doch zijn minder hevig; het dier geraakt in een toestand van somnolentie, waaruit het na eenigen tijd weer volkomen genezen ontwaakt, of het sterft toch nog, terwijl de lichtste symptomen, welke echter nog als anaphylactische moeten worden opgevat, zich manifesteeren in den vorm van jeuk, onrust, wat diarrhoea en urineloozing.

Een ander verschijnsel, dat men kan aantoonen bij den anaphylactischen shock is het verdwijnen van het complement uit het bloed, doordat dit complement verbruikt wordt bij de reactie van het antigeen met het antilichaam (Friedberger en Hartoch [1]), Doerr en Russ [2]), Sleeswijk [5])).

Bij een meer gerekt verloop komen nog symptomen voor den dag, welke bij den peracuten vorm geen tijd hebben om tot ontwikkeling te komen n.l. de temperatuursreacties, welke o.a. door Pfeiffer [3]) waargenomen en nauwkeurig door Friedberger [4]) werden uitgewerkt, en welke de laatste als het gevoeligste reagens op overgevoeligheid beschouwt.

Friedberger neemt vijf waarden aan voor de dosis serum, welke bij de reïnjectie wordt toegediend.

1°. De doodelijke dosis.

2°. De minimale dosis welke nog temperatuursdaling veroorzaakt.

---

[1]) Friedberger. E. und Hartoch. O. Ueber das Verhalten des Komplements bei der aktiven und passiven Anaphylaxie. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. III, 1909, S. 581.

[2]) Doerr. R. und Russ. V.K. Studiën über Anaphylaxie. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. III, 1909, S. 706. Orig. 1910.

[3]) Pfeiffer. Zeitschr. f. Imm.

[4]) Friedberger. E. und Mita. S. Ueber Anaphylaxie. Die Anaphylactische Fieberrekaktion. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. X, 1911, S. 216.

[5]) Sleeswijk. Zeitschr. f. Imm. Orig. 1909—1910.

3°. De doses, welke kleiner zijn dan de vorige, en welke de temperatuur constant laten.
4°. De koortsverwekkende dosis.
5.° De kleinste hoeveelheden, waardoor niet eens meer koorts optreedt.

Enkele andere kenmerken van den anaphylactischen toestand zijn de mogelijkheid om de gevoeligheid passief over te brengen op een gezond dier, door dit dier in te spuiten met het bloedserum van het anaphylactische, en verder de mogelijkheid om antianaphylaxie op te wekken door toediening van kleine doses antigeen, welke op zichzelf niet in staat zijn om vergiftigingsverschijnselen op te wekken, doch waardoor desensibilisatie optreedt. Eveneens is een dier, dat een anaphylactischen shock heeft doorgemaakt en is blijven leven, gedurende eenigen tijd ongevoelig voor een nieuwe injectie met het antigeen.

Wanneer men nagaat in hoeverre de hierboven genoemde kenmerken van de anaphylactische reactie ook van toepassing kunnen zijn op hetgeen men waarneemt bij de tuberculinewerking, dan blijkt, dat de laatste in vele opzichten niet overeenstemt met den anaphylactischen „*shock*".

Meestal treden de symptomen, welke men waarneemt na een intraveneuze tuberculineinjectie bij een tuberculeuze cavia minder peracuut op als men zou verwachten bij een anaphylactischen shock. Bijna steeds ziet men een bepaald incubatiestadium, dat enkele uren kan duren en gedurende welke er weinig of geen symptomen zijn, die zouden kunnen wijzen op een zeer ernstigen vergiftigingstoestand en niet zelden ziet men het dier zich bijna volkomen als een niet behandeld gedragen; het eet, en maakt normale bewegingen.

Op een gegeven oogenblik echter ontketenen zich de symptomen; het dier begint te rillen, de haren gaan overeind staan, de oogspleten vernauwen zich, de ademhaling wordt frequent tot 240 per minuut, een stridor is soms te hooren, de spieren worden hypotoniseh en spoedig is van het eerst schijnbaar normale dier niet meer overgebleven dan een wrak, dat in volkomen apathie in elkaar gedoken zit, nauwelijks in staat om zich weer op te richten als men het op de zijde legt.

Ten slotte, soms reeds vijf uren na de injectie, zakt het dier op één zijde, kan zich niet meer oprichten, maakt loopbewegingen met de pooten in de lucht, enkele krampachtige adembewegingen worden nog gemaakt, cyanose treedt op en het dier sterft, zonder duidelijke krampen te vertoonen.

Zeer verschillend is dit beeld van dat, hetwelk men bij den anaphylactischen „*shock*" waarneemt en uit een klinisch oogpunt zou men geneigd zijn tot het niet identiek zijn van beide processen te besluiten.

Gaat men het temperatuursverloop na bij een tuberculeuze cavia, die met een dosis tuberculine is ingespoten, welke de minimale doodelijke enkele malen overtreft, dan blijkt, dat de temperatuur van af het optreden der eerste verschijnselen tot aan den dood van het dier toe steeds daalt en 29°—30° C. kan bereiken, zooals ik bij mijn proeven kon waarnemen.

Spuit men een geringere dosis tuberculine in, dan stijgt de temperatuur eerst, alvorens te dalen en is de dosis niet doodelijk geweest, dan stijgt de temperatuur daarna weer binnen enkele dagen tot de normale.

Bij toediening van nog kleinere doses ziet men de temperatuur alleen stijgen en daarna weer normaal worden zonder een duidelijke daling onder de norm te vertoonen (Ruppel en Joseph [1]), Bauer [2]).

Deze temperatuursreacties vertoonen dus wel degelijk eenige overeenkomst met die, welke Friedberger l. c. beschreef als typisch voor de anaphylaxie, doch zooals later zal blijken, zijn zij niet constant genoeg, om daaruit alleen, betrouwbare conclusies te trekken.

Dat de temperatuursdaling ook optreedt bij den mensch,

---

[1]) W. G. Ruppel und K. Joseph. Das Verhalten des Tuberkulins im tuberkulösen und nicht tuberkulösen Organismus. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. XXI, 1914, S. 277.

[2]) J. Bauer, Tuberkulinreaktion und Anaphlaxie. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 70, S. 149.

blijkt uit het geval, door HAYÈK [1]) beschreven, waarbij een jong arts bij een soldaat een tuberculinereactie deed en hierbij het slachtoffer 1 cM.^{3} onverdunde tuberculinum Kochii inspoot, waarvan het gevolg was, dat de ongelukkige binnen korten tijd onder sterke temperatuursdaling stierf.

Ook ONAKA [2]) beschouwt de temperatuursdaling als een tamelijk constant en typisch symptoom van hetgeen hij noemt „tuberculine-*anaphylaxie*".

BAUER [3]) zegt, dat, aangezien op kleine dosis koorts en op groote dosis temperatuursdaling volgt, de tuberculinereactie bij de cavia lijkt op de eiwitanaphylaxie bij deze dieren, waarbij men volgens de onderzoekingen van FRIEDBERGER [4]) hetzelfde waarneemt; doch, laat hij er op volgen: „De andere symptomen der eiwitanaphylaxie, zooals het verdwijnen van het complement en de „Lungenblähung" mist men bij de tuberculinereactie, terwijl ook de dood onder temperatuursdaling nooit zoo plotseling is als bij den anaphylactischen „*shock*".

De hevigheid der verschijnselen is echter behalve van de dosis, ook afhankelijk van den graad van overgevoeligheid van het dier en van de wijze van toediening van het serum bij de reïnjectie. Spuit men een tegenover serum gesensibiliseerde cavia bij de reïnjectie het homologe serum b.v. subcutaan in, dan verloopen alle verschijnselen minder heftig en gaat er veel van het acute beeld verloren. Toch zal men in dit geval niet aarzelen om de na deze injectie optredende verschijnselen te rangschikken onder de anaphylactische.

Volgens VALLARDI [5]) veroorzaakt een intraveneuze tuberculine-injectie bij een gezonde cavia geen quantitatieve veranderingen in de complementhoeveelheid en evenmin is dit het geval, wanneer men de tuberculine bij een tuberculeuze

---

[1]) v. Hayèk. Das Tuberkuloseproblem. Berlin 1920.

[2]) Onaka. Weitere Studien über die Uebertragbarkeit der Tuberkulinüberempfindlichkeit. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. VII, 1910, S. 507.

[3]) J. Bauer, l. c.

[4]) Friedberger, l. c.

[5]) Vallardi. C. Ueber Tuberkulose-Anaphylaxie. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. VII 1910, S. 381.

cavia inspuit of bij caviae welke zijn voorbehandeld met het serum van tuberculeuze. In dit opzicht zou er verschil zijn met hetgeen men waarneemt bij de eiwitanaphylaxie, waarbij door reïnjectie van het antigeen, de complement hoeveelheid wèl verandert, doch nader onderzoek omtrent dit punt zou misschien tot andere resultaten kunnen leiden.

Wat betreft de mogelijkheid om de tuberculineovergevoeligheid door middel van het bloedserum van tuberculeuze dieren, passief over te brengen op gezonde, hierover is zeer veel geëxperimenteerd.

De moeilijkheden beginnen eerst recht, wanneer men hieromtrent uit de literatuur zekerheid tracht te krijgen, en het resultaat van de pogingen der onderzoekers is dan ook, dat een gedeelte meent, dat hun de passieve overbrenging *wel*, terwijl anderen zeggen dat hun dit *niet* gelukt is.

De groote moeilijkheid bij deze proeven is o. a. gelegen in de vraag, op welke wijze men de tuberculine-overgevoeligheid moet aantoonen. Moet men afgaan op de objectief waarneembare verschijnselen, welke men ziet optreden bij de proefdieren na een subcutane injectie met tuberculine, aangevuld door nauwkeurige temperatuursmetingen, welke een beeld kunnen geven van het al of niet reageeren van het proefdier, òf wil men de gevoeligheid bepalen door het doen van cutane of intracutane huidreacties, welke soms zeer moeilijk zijn te beoordeelen en waarvan de algeheele specificiteit zelfs niet volkomen vast staat?

De eene onderzoeker zal misschien een bepaalde temperatuursstijging, welke hij waarneemt, beschouwen als een positieve reatie, terwijl een tweede dezelfde stijging als niet specifiek verklaart en een negatieve uitkomst boekt.

Zoo meende Bauer [1]), dat hij gezonde caviae gevoelig kon maken tegenover tuberculine, door deze dieren in te spuiten met het serum van tuberculeuze, terwijl hij dan 24 uur later

---

[1]) Bauer. J. Die passive Uebertragung der Tuberkulinüberempfindlichkeit. Münch. Med. Woch., 1909, No. 24.

subcutaan tuberculine inspoot, waarna hij temperatuursstijgingen waarnam.

Novotny [1]) bestreed hem, door aan te toonen, dat deze temperatuursstijgingen in het geheel niet specifiek behoeven te zijn, doch eveneens kunnen optreden bij caviae, welke hij voorbehandelde met het serum van normale dieren. Door injectie van het serum op zichzelf ontstond reeds een temperatuursverhooging tot 39.9° C., welke na reïnjectie met tuberculinum Kochii steeg tot 40.7°—41° C.

Helmholz [2]) spoot gezonde caviae in met het bloed van tuberculeuze en deed daarna dagelijks cutane huidreacties, welke hij na 4—6 dagen positief zag worden bij vijf van de zes voorbehandelde dieren, op grond waarvan hij meende, dat de passieve overbrenging gelukt was.

Verder bevestigde hij door operatie een gezonde cavia aan een tuberculeuze op zoodanige wijze, dat de buikholten dezer dieren in communicatie met elkaar stonden en deed nu bij het gezonde dier dagelijks cutane entingen met tuberculine. Ook hier zag hij na 4 dagen de reacties positief worden, terwijl zij na 7 dagen hun maximale sterkte bereikten om dan weer af te nemen. Bij met tuberkelbacillen geïnfecteerde dieren ziet men na den 7en dag dergelijke positieve reacties nog niet optreden, dus blijkbaar was hier ook de gevoeligheid door de lichaamsvochten van het eene dier op het andere overgebracht.

Doch ook deze proeven van Helmholz [3]) waren geen bewijs, want Onaka [4]) toonde aan, dat men eveneens bij geheel normale, niet voorbehandelde dieren, alleen door het dagelijks

---

[1]) Novotny. J. Ist die Temperatursteigerung als Kriterium bei der passiven Uebertragung der Tuberkulinüberempfindlichkeit anzusehen? Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. III, 1909, S. 679.

[2]) Helmholz. H. Ueber passive Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit bei Meerschweinchen. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. III, 1909, S. 371.

[3]) Helmholz. H. l. c.

[4]) Onaka. M. Ueber die passive Uebertragung der Tuberkulinüberempfindlichkeit bei Meerschweinchen. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. V, 1910, S. 264.

herhalen van de huidreacties ten slotte positieve reacties ziet optreden, welke waarneming ook gedaan werd door v. PIRQUET [1]), welke positieve cutane reacties zag optreden bij personen, waarbij de huidreactie eerst negatief was, wanneer hij deze enkele malen achtereen herhaalde.

Tot diegenen welke verklaren, dat de passieve overbrenging der tuberculineovergevoeligheid gelukt, behoort ook SATA [2]) welke zegt: „Die Tuberkulinüberempfindlichkeit ist durch eine „einmalige Uebertragung des Tuberkuloseserums auf das gesunde „Meerschweinchen sicher erzielbar".

„Die dadurch entstandene passive Tuberkulinüberempfind- „lichkeit zeichnet sich nicht nur durch eine typische Tempe- „ratursteigerung gegen Tuberkulininjektion bei Verwendung „einer Reaktionsdosis aus, sondern es ist dabei auch ein „typischer Tuberkulintod durch eine Injektion tödlicher Tuber- „kulinmengen erzielbar".

Met evenveel klem beweert SELTER [3]) juist het tegenovergestelde en hij komt tot de conclusie: „Die Tuberkulinüber- „empfindlichkeit ist passiv nicht übertragbar. Sie ist nicht nur an „dem Krankheitsherd, sondern an dem gesamten Körpergewebe „des durch eine Tuberkelbazilleninfektion umgestimmten, aller- „gischen Körpers gebunden".

Positieve resultaten werden eveneens vermeld door FINZI [4]), doch hiertegenover staan weer negatieve uitkomsten van JOSEPH [5]),

---

[1]) v. Pirquet. C. Der diagnostische Wert der kutanen Tuberkulin reaktion bei der Tuberkulose des Kindesalters auf Grund von 100 Sektionen. Wien. Klin. Woch. 1907, No. 38. S. 1123.

[2]) Sata. A. Passive Uebertragbarkeit der Tuberkulinempfindlichkeit durch Tuberkuloseserum und dessen Wertbestimmung durch dieselbe Wirkung. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. XVII, 1913, S. 62.

[3]) Selter. H. Ueber das Wesen der Tuberkulinreaktion. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. XXXII, 1921, S. 325.

[4]) Finzi. G. L'Anaphylaxie passive a l'égard de l'endotoxine du bacille Tuberculeux. Compt. Rend. Soc. de Biol. 1910, vol. I, p. 1099.

[5]) Joseph. K. Zur Theorie der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. IV, 1910, S. 575.

Vallardi [1]) en Calmette [2]), zoodat men niet verder komt.

De jongste onderzoekingen van Spronck [3]) leidden weer tot een positief resultaat en hij zegt, dat door inspuiting van bloed of serum van tuberculeuze caviae bij gezonde, de huidovergevoeligheid, welke zich manifesteert door het optreden van een typische „cocarde" na een intracutane tuberculineinjectie, wordt overgebracht van het tuberculeuze op het gezonde dier. Hij merkt hierbij op, dat het bloed van het tuberculeuze dier niet in elk stadium der ziekte geschikt is om de gevoeligheid over te brengen, doch deze eigenschap voornamelijk bezit, op het tijdstip, dat zich tuberkels in de inwendige organen beginnen te ontwikkelen.

Wat Spronck hier zegt, komt volkomen overeen met de conclusie van Yamanouchi [4]), die uitdrukkelijk verklaart, dat het bloed van tuberculeuze caviae pas na 6—8 weken en niet eerder, in staat is om de gevoeligheid over te brengen op konijnen, welke dan 24 uur later na een intraveneuze injectie met 2 cM.^{3} niet ingedampte „tuberculine brute", verschijnselen vertoonden van dyspnoe en parese der extremiteiten en soms stierven onder krampen.

Hoe het ook zij, de overbrenging der tuberculineovergevoeligheid door middel van bloed of serum gaat in elk geval niet vlot en is een zaak, waarover nog geen eenstemmigheid is verkregen, zoodat men het niet als afdoende bewijs kan aanvoeren van de identiteit van de tuberculinereactie met een anaphylactische reactie.

Wat een ander punt betreft, n.l. de eigenaardigheid van den anaphylactischen toestand, dat men hierbij antianaphylaxie kan

---

[1]) Vallardi. C. Ueber Tuberkulose-Anaphylaxie. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. VII, 1910, S. 381.

[2]) Calmette, l.c.

[3]) Spronck. Dr. C. H. H. Experimenteele onderzoekingen over immuniteit tegen Tuberculose. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. April, 1923, I, helft No. 15, blz. 1505.

[4]) Yamanouchi. T. Action de la Tuberculine sur les animaux préparés avec du sang de Tuberculeux. Compt. Rend. Soc. Biol. 1909, I, p. 531.

opwekken door inspuiting van kleine doses antigeen (Besredka) [1]), is, wat de tuberculinegevoeligheid aangaat, door verschillende onderzoekers aangetoond, dat men door injectie van een kleine dosis tuberculine bij een tuberculeus dier, dit dier niet altijd kan beschutten voor een daaropvolgende groote dosis (Bruyant [2]), Selter [3]).

Wel verdwijnt of vermindert voor eenigen tijd de tuberculinegevoeligheid van tuberculeuze dieren, welke een subcutane injectie met tuberculine hebben gehad (Burnet [4]), Manaud [5]), Vallee [6])) en daarop hebben gereageerd, een feit waarvan door oneerlijke kooplieden dikwijls in den veehandel misbruik is gemaakt. Zij spoten hun van tuberculose verdacht vee in met tuberculine, voordat zij het ter keuring brachten. Heeft men argwaan, dan kan echter door inspuiting van de dubbele der gewoonlijk gebruikte dosis, bij deze voorbehandelde dieren in den regel toch nog een koortsreactie te voorschijn geroepen worden, terwijl volgens Wassermann en Bruck [7]) het bedrog zou kunnen blijken door het aantoonen van een vermeerderd gehalte aan „antituberculine" in het bloedserum.

Volgens Lumière en Couturier [8]) gelukt het den anaphylactischen shock tegen te gaan door een intraveneuze injectie met oleïnezuur natrium. Het gelukte aan Dietrich en Klopstock [9])

---

[1]) Besredka. Du Mécanisme de l'Anaphylaxie, vis-a-vis du sérum de Cheval. Annales de l'Inst. Pasteur 1908, p. 496. Anaphylatoxine et Anaphylaxie Ann. de l'Inst. Pasteur, 1920, p. 334. — Anaphylaxie et antianaphylaxie 1917, Masson, éd. — Des moyens d'émpêcher les troubles anaphylactiques. Compt. Rend. Soc. Biol. 1909. I, p. 125.

[2]) Bruyant. Compt. Rend. Soc. Biol. 1909.

[3]) Selter l. c.

[4]) Burnet, Et. Résistance a la tuberculine provoquée chez le cobaye tuberculeux. Compt. Rend. Soc. Biol. 1908, II, p. 307.

[5]) Manaud, A. Sur la résistance des cobayes tuberculeux a la tuberculine. Compt. Rend. Soc. Biol. 1909, I, p. 502.

[6]) Vallee. Annales de l'Inst. Pasteur, 25 Dec. 1904.

[7]) Wassermann und Bruck. l.c. Wien. Klin. Woch., 1906, No. 12.

[8]) Lumière et Couturier. Compt. Rend. Soc. Biol. 1919, p. 169, 250.

[9]) Dietrich und Klopstock. Tuberkulinüberempfindlichkeit und Anaphylaxie. Klin. Woch., 23 April 1923, S. 780.

wel om met serum gesensibiliseerde dieren, op deze wijze te beschutten, doch wanneer zij tuberculeuze caviae intraveneus inspoten met 1—3 cM³. van een 1.5 % oplossing, en daarna een doodelijke dosis tuberculine toedienden, dan werd de tuberculinedood *niet steeds* voorkomen. Hun proeven waren echter niet gelijkluidend genoeg, om alleen hieruit een conclusie te trekken omtrent het al of niet identiek zijn der tuberculinereactie en de anaphylaxie.

Wanneer men al het voorgaande nagaat, dan komt men tot de opvatting, dat, alhoewel anaphylactische reactie en tuberculine-reactie niet in alle opzichten parallel gaan, er toch ook geen afdoende redenen worden aangegeven om te zeggen, dat *de tuberculine-reactie geen anaphylactische is.*

Indien men nu meent, dat de tuberculine-reactie dus wel een anaphylactische met eigenaardig karakter zou kunnen zijn, dan spreekt het van zelf, dat de mogelijkheid zou moeten blijken door voorbehandeling met tuberculine, een dier tegen tuberculine anaphylactisch te maken.

Calmette [1]) is tot de uitspraak gekomen dat: „La réaction „tuberculinique chez les tuberculeux ne peut être envisagée „ni comme un phénomène d'anaphylaxie, ni comme un phé„nomène d'anaphylatoxie. Elle résulte de l'action lytique de „certaines substances, contenues dans les humeurs des sujets „bacillés, sur la tuberculine; et cette action lytique donne „lieu à la formation d'un produit spécifique toxique et hyper„thermisant, qui est le facteur essentiel des réactions tuber„culiniques générales ou locales. Lorsque cette lyse est trop „intense et brutale, elle peut amener la mort par intoxication „suraiguë."

Leest men dit goed, dan kan men echter niet zeggen, dat Calmette hierdoor bewijst, dat er geen anaphylaxie in het spel is.

Wanneer men volgens Massol [2]) bij een gezonde cavia een weinig van een suspensie van levende tuberkelbacillen in water

[1]) Calmette. l.c. pag. 459.
[2]) Massol, L. Compt. Rend. Soc. Biol., 14 Juin 1913.

op het oog druppelt, dan is dit voldoende om het dier tuberculeus te maken en ziet men binnen enkele weken sterk gezwollen, tuberculeuze halsklieren optreden, welke geheel hetzelfde beeld geven van hetgeen men waarneemt bij kinderen met deze halsklieren in de gevallen, aangeduid door het woord „scrofulose".

Het conjunctivaalslijmvlies blijft gezond; er treden tenminste geen tuberkels in op en ook andere tuberculeuze afwijkingen zijn er niet in te vinden. De tuberkelbacillen zijn door het gezonde weefsel heen naar binnen gesleept, voortgedragen door leucocyten, welke ze hebben opgenomen en verder vervoerd door de lymphevaten naar de halslymphekliéren.

Spuit men het op deze wijze tuberculeus geïnfecteerde dier enkele weken na de oculaire infectie subcutaan in met tuberculine, dan wordt het gewone beeld der tuberculine-reactie opgewekt, doch men neemt het merkwaardige feit waar, dat, eenige uren na de injectie, het oog waarlangs de infectie heeft plaats, gehad plotseling begint te tranen en een melkachtige, veel leucocyten bevattende vloeistof afscheidt, terwijl het andere oog volkomen normaal blijft.

De kortdurende, innige aanraking met de levende tuberkelbacillen, is dus blijkbaar voldoende geweest om het weefsel te *sensibiliseeren* tegenover tuberculine en het is dus niet te verwonderen, dat organen, waarin tuberkelbacillen zich weken lang hebben opgehouden en ontwikkeld, deze gevoeligheid in zoo buitengemeen sterke mate bezitten.

Van denzelfden aard als het bovengenoemde feit is de waarneming van Calmette [1]) in samenwerking met Breton en Petit, welke hij „l'ophtalmo-réaction secondaire" noemde en hierin bestond, dat bij een zieke, dien hij tuberculine in het oog druppelde met negatief resultaat, acht dagen later, enkele uren na een subcutane tuberculineïnjectie, plotseling een roodheid der caruncula en conjunctiva van dit oog optrad.

---

[1]) A. Calmette, M. Breton et G. Petit. Etude expérimentale de l'„Ophalmo-réaction à la tuberculine. Compt. Rend. Soc. de Biol. 1907, vol. II, p. 296.

Moge men dit, omdat er geen algemeene reactie en geen koorts optrad, niet opvatten als een typische tuberculine-reactie, toch blijkt er uit, dat het in dit geval de *tuberculine* geweest is, die het oog heeft gesensibiliseerd en vanzelf komt hierdoor reeds de genoemde vraag ter sprake, of het ook mogelijk is om op andere wijze, dan door aanraking met levende tuberkelbacillen, b.v. ook door tuberculine, een gevoeligheid tegenover tuberculine op te wekken. Ook dit is een onderwerp, dat door vele onderzoekers is ter hand genomen, zonder tot geheel overeenstemmende resultaten te komen,

Op de meest verschillende, soms zeer vernuftige manieren, heeft men het geprobeerd, en volgens sommigen gelukt het *wel* en volgens anderen *niet*, om zonder infectie met levende tuberkelbacillen een tuberculine-gevoeligheid op te wekken, welke niet te onderscheiden is van een specifieke reactie.

Ook hier staat men natuurlijk weer voor de moeilijkheid, *wat* men als criterium moet aannemen om te bewijzen, dat het werkelijk gelukt is om een typische, niet van een specifieke te onderscheiden, tuberculine-gevoeligheid op te wekken.

Dat het mogelijk is om gevoeligheid tegenover tuberculine op te wekken zonder *infectie* met levende tuberkelbacillen, blijkt o.a. uit de proeven van Moussu [1]), welke levende tuberkelbacillen opsloot in collodiumzakjes, deze zakjes vervolgens in de peritoneaalholte van het rund bracht, en dan na eenigen tijd de gevoeligheid tegenover tuberculine bij deze dieren zag optreden.

Ook aan Matsumura [2]) gelukte het om op deze wijze bij caviae een tuberculine-overgevoeligheid op te wekken, wat hij echter eveneens bereikte, wanneer er in plaats van levende, *doode* bacillen in de collodiumzakjes waren gedaan.

Het schijnt dus, dat bepaalde stoffen door den collodiumwand diffundeeren, die het organisme gevoelig maken.

---

[1]) Moussu. Compt. Rend. Soc. Biol. 8 et 11 Nov. 1905.

[2]) Matsumura. Können die in Kollodiumsäckchen eingeschlossenen Tuberkelbacillen im Organismus Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit hervorrufen? Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. XXII, 1914, S. 535.

Volgens Trudeau, Baldwin en Kinghorn [1]) zou het echter *niet* gelukken om op deze wijze een tuberculine-gevoeligheid op te wekken. Hiertegenover staat, dat het aan Sata en Wolff-Eisner [2]) en Bessau [3]) gelukte, om dieren, alleen door injectie met doode tuberkelbacillen, gevoelig te maken tegenover tuberculine, terwijl ook de proeven van Borrel [4]), Boquet en Nègre [5]) tot dezelfde positieve resultaten leidden.

Volgens Bessau is de locale gevoeligheid, welke opgewekt kan worden met doode tuberkelbacillen, ten minste even sterk als die welke optreedt na infectie met levende. Na een enkele injectie van doode bacillen treedt volgens hem de gevoeligheid meestal na 2 of 3 weken op, doch een enkele maal kan het voorkomen, dat het vier maanden duurt voordat het zoover is, terwijl hij verder zegt, dat wel de locale tuberculinegevoeligheid duidelijk, doch dat de algemeene reactie steeds gering is.

Ook Orsini [6]), welke caviae behandelde met gedoode, normale en ontvette tuberkelbacillen, zag deze dieren 23—30 dagen later sterven na een intraperitoneale injectie met 2 cM.^{3} tuberculinum Kochii.

Door inspuiting van een brei van tuberculeuze organen bij gezonde caviae zag Bail [7]) een tuberculinegevoeligheid optreden

---

[1]) Trudeau, Baldwin, Kinghorn. Journal of Medical Research vol. XII, No. 2 p. 169.

[2]) Sata und Wolff-Eisner. Zeitschr. f. Tuberkulose 1911.

[3]) Bessau, G. Ueber die Hervorrufung der lokalen Tuberkulinempfindlichkeit. Berlin. Klin. Woch. 1916, No. 29.

[4]) Borrel, A. Nécrotuberculose et sensibilisation (anaphylaxie) par bacilles tuberculeux morts. Bulletin de la Soc. de Pathol. Exotique. T. 1, p. 420.

[5]) Boquet. A. et Nègre. Sur la sensibilité a la tuberculine des lapins soumis a des injections de bacilles tuberculeux morts. Compt. Rend. Soc. Biol. 21 Avril 1923, p. 1013.

[6]) Orsini Emilio. Aktive Anaphylaxie durch Bakterienpräparate. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. V, 1910, S. 104.

[7]) Bail. O. Uebertragung der Tuberculinempfindlichkeit und weitere Versuche betreffend die Uebertragung der Tuberkulinempfindlichkeit. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. IV. 1910. S. 470, Bd. XII, 1912, S. 451.

bij deze dieren, en zijn proeven werden bevestigd door Onaka [1]), die tot hetzelfde resultaat kwam. Het tuberculeuze weefsel is dus de drager der tuberculinegevoeligheid. Bovendien spoot Onaka gezonde caviae in met het product, verkregen door tuberculeuze organen op te lossen met $2^1/_2$—$5^0/_0$ antiformine en deze dieren stierven binnen 20 uur na een tuberculine-injectie.

Op eenigszins andere wijze kon Mc. Junkin [2]) gezonde caviae sensibiliseeren. Wanneer men n.l. een cavia met een goed ontwikkelde peritoneale tuberculose (welke b.v. optreedt na een intraperitoneale injectie met 1 cM.^{3} van een dichte suspensie van virulente tuberkelbacillen) intraperitoneaal inspuit met 20 cM.^{3} van een dichte suspensie van tuberkelbacillen, dan sterft dit dier binnen 24 uur of komt in een hevige vergiftigingstoestand. Wanneer nu de visqueuze vloeistof uit de peritoneaalholte met zout water wordt verdund en daarna wordt gefiltreerd door een Berkefeld-filter, dan krijgt men een bacilvrij filtraat, dat bij een gezonde cavia ingespoten, dit dier een huidgevoeligheid bezorgt.

Wanneer hij de buikorganen en het peritoneum parietale fijn wreef en uittrok met zoutsolutie, dan kon hij met het filtraat hiervan eveneens een huidovergevoeligheid bij caviae opwekken, welke echter niet direct na de injectie, doch eerst 7 of 8 dagen later optrad, zoodat hij aanneemt dat er een active sensibilisatie plaats vindt.

De jongste onderzoekingen van Spronck [3]) komen in hoofdzaak overeen met die van Mc. Junkin [4]) en kunnen beschouwd worden als een bevestiging van diens proeven.

Spronck komt tot de conclusie dat: „De onderhuidsche „inspuiting van een steriel extract van tuberculeus weefsel bij „een gezonde, niet tuberculeuze cavia dezelfde overgevoelig-

[1]) Onaka. Weitere Studien über die Uebertragbarkeit der Tuberkulinüberempfindlichkeit. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. VII, 1910, S. 507.

[2]) Mc. Junkin. Fr. A. Tuberculin Hypersensitiveness in Non-tuberculous Guinea Pigs induced by injections of Bacillus- free filtrates. Journal of Exp. Med. Vol. 33. 1921, Pag. 751.

[3]) Spronck. C. H. H. Experimenteele onderzoekingen over immuniteit tegen tuberculose. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1923, pag. 1505.

[4]) Mc. Junkin l. c.

„heid verwekt tegenover tuberculine als een cavia vertoont, „die sinds betrekkelijk korten tijd aan een plaatselijk tuber- „culeuze infectie lijdt", en ook hij verklaart, dat deze gevoeligheid, welke zich uit in het optreden van een typische „cocarde" na een intracutane injectie van 20 mgr. tuberculine, niet optreedt vóór den 7en—8en dag na de injectie met het extract.

Dus, zegt hij: „In tuberculeus weefsel bevindt zich een „product van den tuberkelbacil met geprononceerde antigene „eigenschappen", dat in onze cultures tot dusver niet is „gevonden" en hij noemt deze stof *tuberculan*, terwijl hij de antistof er tegen met den naam *antituberculan* aanduidt. Spronck neemt verder aan, dat de tuberculan de moederstof is van de tuberculine, omdat antituberculan ook met tuberculine reageert. Door de begrippen tuberculan en antituberculan in te voeren naast de tuberculine, tracht hij nu verder de verschillende feiten te verklaren, welke men waarneemt bij de tuberculine-reacties. Hij geeft toe, dat Mc Junkin ook de tuberculan te pakken had, doch het alleen op andere wijze verkreeg.

v. Heelsbergen [1]) schreef in het Tijdschrift voor Diergeneeskunde, een artikel, waarin hij de mededeelingen van Spronck aan een scherpe critiek onderwerpt en aantoont, dat sensibilisatie met tuberculine mogelijk is.

Uit het voorgaande is voldoende gebleken, dat het werkelijk gelukt om zonder infectie met virulente tuberkelbacillen een tuberculinegevoeligheid op te wekken.

Hoe staat het nu echter met den sensibiliseerenden invloed van *tuberculine*. Heeft de tuberculine zelf ook antigene eigenschappen en kan men door een organisme te behandelen met *tuberculine* dit ook gevoelig maken tegenover *tuberculine*.

Volgens Franscescelli [2]) zou het niet tuberculeuze organisme

---

[1]) v. Heelsbergen. T. Critische Beschouwingen omtrent „De experimenteele onderzoekingen over immuniteit tegen tuberculose door prof. Dr. C. H. H. Spronck". Tijdschr. v. Diergeneesk. 1923, 50ste deel, Afl. 15.

[2]) Franscescelli, D. Ueber das Verhalten des Kochschen Alttuberculins bei gesunden Tieren. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. XX, 1914, S. 309.

geen receptoren voor tuberculine hebben en deze stof weer binnen zes uur geheel uitscheiden, op grond waarvan hij aan de tuberculine alle antigene eigenschappen voor het normale individu ontzegt.

Met tuberculine als antigeen, kan men in het bloedserum, in pleuritisch exsudaat en ascitesvocht van tuberculoselijders complementbindende stoffen aantoonen (Franscescelli l.c., Fraser [1]), Slatinéanu en Daniélopolu [2]), Armand-Delille [3]) en men kan het serum rijker maken aan deze antistoffen, door kleine doses tuberculine in te spuiten (Fraser l.c., Franscescelli l.c., Besredka e.a.).

In het tuberculeuze organisme werkt de tuberculine dus wel degelijk als een antigeen.

Volgens de onderzoekingen van Slatinéanu en Daniélopolu [4]) zou een gezonde cavia door een injectie met tuberculine gevoeliger gemaakt worden voor de infectie met tuberkelbacillen en zou de tuberculose sneller verloopen en tot sterker veranderingen aanleiding geven dan bij niet voorbehandelde dieren het geval is. Spuit men de tuberkelbacillen intracerebraal in, dan treden „shock"-verschijnselen op, zooals dyspnoe en convulsies en kunnen de dieren binnen 6 uur sterven, wat bij niet voorbehandelde caviae niet gebeurt.

Bij de reeds vermelde proeven van Calmette, Breton en

---

[1]) Fraser. E. T. The Complement fixation Test in Tuberculosis. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. XX, 1914, S. 291.

[2]) Slatinéanu. A et Daniélopolu, D. Présence du fixateur dans les exsudats pleuraux et péritonéaux d'origine tuberculeuse. Compt. Rend. Soc. Biol. 1909. I, p. 485.

[3]) Armand-Delille. P. F. Déviation du Complement a la Tuberculine et cuti-réaction. Compt. Rend. Soc. Biol., 1909.

[4]) Slatinéanu. A. et Daniélopolu. D. Sensibilisation à l'Infection Tuberculeuse par une injection préalable de tuberculine. Compt. Rend. Soc. Biol. 1908, I, p. 418.

Slatinéanu. A. et Daniélopolu. D. Sur la Sensibilisation du cobaye a l'Inoculation intra-cérébrale de Bacilles Tuberculeux, par une injection préalable de Tuberculine. Compt. Rend. Soc. Biol. 1909, I, p. 652.

Petit [1]) bij konijnen had de dosis der tuberculine bij de intraveneuze injectie invloed op het tot stand komen der ooggevoeligheid; spoten zij te veel tuberculine in, dan trad de gevoeligheid niet op (lets dergelijks neemt men waar bij de sensibilisatie van caviae tegenover paardenserum; hoe kleiner men de sensibiliseerende dosis neemt, hoe sneller de sensibilisatie optreedt en hoe sterker deze is. Besredka l.c.). Wanneer zij een konijn per os tuberculine toedienden, dan konden zij eveneens een ophthalmo-reactie opwekken, zoodat sensibilisatie ook via den darm mogelijk is. Ook aan Marie en Tiffenau [2]) gelukte het om konijnen te sensibiliseeren met tuberculine. De gevoeligheid kwam voor den dag wanneer zij intracerebraal reïnjiciëerden, doch niet wanneer de reïnjectie subcutaan gebeurde. De locale gevoeligheid is dus grooter, dan de algemeene, zooals ook werd opgemerkt door Bessau l.c. bij zijn proeven met doode bacillen.

Orsini [4]) spoot 21 caviae intraperitoneaal in met 2 cM.^{3} tuberculinum Kochii en reïnjiciëerde na 30—60 dagen intraperitoneaal, waardoor er 14 in 12—18 uur stierven.

Verder zijn nog te vermelden de onderzoekingen van Seligmann en Klopstock [5]), aan wien het gelukte om door intensieve, herhaaldelijk toegepaste voorbehandeling met tuberculinum Kochii, caviae, hoewel niet regelmatig, tegenover tuberculine te sensibiliseeren, welke sensibilisatie zich uitte door het optreden van een „anaphylactischen shock" na intraveneuze en, in het opvlammen van oude intracutane injectieplaatsen na subcutane reïnjectie, terwijl soms ook het „Arthus-phenomeen" optrad.

---

[1]) Calmette, Breton et Petit. Etude experimentale de l'ophtalmo-réaction a la Tuberculine. Compt. Rend. Soc. Biol. 1907, II, p. 296.

[3]) Marie. A. et Tiffenau. M. Note sur la sensibilité des Mammifères a la tuberculine. Compt. Rend. Soc. Biol. 1908, I, p. 501.

[3]) Orsini, E. l.c.

[4]) Seligman und Klopstock. F. Ueber antigenen Eigenschaften des Tuberkulins. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. XXXIII, 1922, S. 467.

Zinsser [1]), welke het bij de huidreacties werkzame bestanddeel door gefractioneerde praecipitatie uit de tuberculine trachtte af te zonderen, zag bij caviae, door intraperitoneale injectie met de „nucleoproteïnefractie" eene huidovergevoeligheid optreden, welke ongeveer het type had van die van tuberculeuze dieren.

Nog even wil ik wijzen op den reeds vermelden locaal sensibiliseerenden invloed van tuberculine beschreven door Calmette l. c. en door hem „l'ophtalmo-réaction secondaire" of „anaphylaxie locale" genoemd, welke waarneming ook gedaan werd door Victor Vaughan [2]) en van Heelsbergen l. c. De laatste onderzoeker wijst er ook op, dat het er op aan komt om de juiste doseering te kiezen, daar anders overprikkeling optreedt, wat tot het tegenovergestelde resultaat voert.

Terwijl dus, wat ziekteverschijnselen, temperatuursreactie enz. betreft, men niet met zekerheid kan zeggen, dat de tuberculine-reactie geen anaphylactische is (anaphylaxie beduidt niet altijd „shock"), is ook niet gebleken, dat men door voorbehandeling met tuberculine niet kan sensibiliseeren. Tegenover negatieve resultaten staan positieve.

Even positief als Loewit [3]) de tuberculine-reactie rekent tot de anaphylactische, wil Bordet [4]) ze er niet toe rekenen. En er is dus zeker reden om nader na te gaan of men inderdaad caviae door voorbehandeling met tuberculine gevoelig kan maken voor een reïnjectie, b.v. na 3 weken. De opvatting van Calmette kan in dit opzicht doen aarzelen. Deze zegt: „zeker kan men met tuberculine van Koch sensibiliseeren, doch dan zijn het niet de bestanddeelen van den tuberkelbacil, die het doen, doch de bijkomende producten, afkomstig uit de bouil-

---

[1]) Zinsser H. Studies on the Tuberculin reaction and on specific hypersensitiveness in Bacterial infection. Journ. of Exp. Med. Vol. 34, 1921, p. 495.

[2]) Victor Vaughan. Proteïn Sensitization and its Relations to some of the infectious Diseases. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd I, 1909, S. 251.

[3]) Loewit. Infektion und Immunität. Berliu 1921.

[4]) Bordet. Traité de l'Immunité. Masson, Paris 1920.

lonbestanddeelen, waaruit de tuberculine is bereid. Met uit gezuiverde bodems, zonder pepton, bereide tuberculine, gelukt het niet, de dieren overgevoelig te maken en ook niet den mensch, en dus zou de oude tuberculine niet als antigeen met specifiek tuberculose-karakter werken.

Het is de vraag, of de reactie op oude tuberculine bij tuberculeuze wezens dan wel ooit een specifiek karakter zou kunnen hebben, indien zij met name op bijproducten reageeren. Echter geeft Calmette niet aan en dit is toch van belang, of de met oude tuberculine gepraepareerde caviae al dan niet reageeren op een reïnjectie met de bijproducten alleen, die geen producten van den tuberkelbacil bevatten. In dit opzicht staat de kwestie dus nog niet afdoende vast.

HOOFDSTUK III.

Eigen Onderzoek.

1. HET GEBRUIKTE PROEFDIER.

Wat de gevoeligheid voor tuberculose betreft volgt de Cavia cobaya op den aap (CALMETTE [1]). Het spontaan tuberculeus worden van caviae moet men niet onderschatten (DE JONG [2]), doch door de droge, harde ontlasting welke zij hebben, bevuilen zij hun voedsel niet zoo gemakkelijk (CALMETTE l.c.), zoodat hierdoor de natuurlijke besmetting van de gezonde door de tuberculeuze cavia beperkt wordt.

Verder is de cavia een zeer gevoelig proefdier voor het aantoonen van anaphylactische reacties (LOEWIT [3], DOERR [4])), en in elk geval waarbij uitgemaakt moet worden of een bepaalde stof een anaphylactisch antigeen bevat, zal men dus allicht caviae voor de proeven gebruiken (DOERR l.c.). Ik koos dan ook het Guineesche biggetje als proefdier.

Bij het gebruiken van de temperatuur als criterium voor het al of niet reageeren heeft men het bezwaar, dat de tem-

---

[1]) C a l m e t t e. l'Infection Bacillaire et la Tuberculose, p. 245 en 247. Paris 1922.

[2]) d e J o n g, D. A. Veterinaire Pathologie en hygiëne, blz. 80. Eerste deel 1900—1908.

[3]) L o e w i t, M. Der Akute anaphylactische Shock beim Meerschweinchen. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. 27, 1918, S. 407.

[4]) D o e r r. Ueber Anaphylaxie. Zeitschr. f. Imm. Ref. Band. 2, Nr. 7/8, 1910.

D o e r r. Allergie und Anaphylaxie. Handb. d. Path. Micr. Kolle u. Wassermann, 2e Aufl. Bd. II, 2, S. 986.

peratuur van dieren sterke, spontane schommelingen vertoont. (FRIEDBERGER [1]).

Behalve de absolute verschillen, die de rectaaltemperatuur van verschillende individuen van dezelfde soort vertoont, heeft men ook nog te letten op de temperatuursschommeling, welke een bepaald individu binnen 24 uur doet zien.

De temperatuur van de cavia is zeer labiel en men moet dus uiterst voorzichtig zijn met het trekken van conclusies uit temperatuurswisselingen bij deze dieren, doch wanneer men nauwkeurige metingen doet, dan is volgens FRIEDBERGER [1]) de cavia zeker niet minder goed bruikbaar dan andere proefdieren voor experimenten, waarbij het op temperatuursveranderingen aankomt.

De gegevens, welke men in de literatuur vindt omtrent de normale temperatuur van de caviae, doen zien, dat er groote individueele temperatuursverschillen bestaan, zooals ook blijkt uit de volgende opgaven:

PFUHL [2])	38°	—39.5° C.
DU BOIS-REYMOND [3])	36°	—42.2° C.
DUVAL en D'AUNOY [4])	37.7°	—38.5° C.
FRIEDBERGER l. c..	37°	—39.6° C.
NOVOTNY [5])	37.6°	—38.9° C.
HORST [6])	36.2°	—39.1° C.
CALMETTE [7])	38°	—39° C.

[1]) Friedberger und Mita. Ueber Anaphylaxie. Die anaphylactische Fieberreaktion. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. X, 1911, S. 216.
Friedberger, Mita. und Neuhaus. Anaphylaxie und Salzfieber. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. XXII, 1914, S. 500.

[2]) Pfuhl, E. Beitrag zur Behandlung tuberculöser Meerschw. mit Tuberculinum Kochii. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XI, S. 241.

[3]) René du Bois-Reymond. Physiologie des Menschen und der Säugetiere, 4e Aufl., Berlin, S. 310.

[4]) Ch. W. Duval and R. d'Aunoy. Studies upon Exp. Measles. Journ. Exp. Med. Vol. 35, p. 257.

[5]) Novotny, J. Ist die Temp. steigerung als Kriterium bei der passiv. Uebertr. d. Tuberculinempf. anzusehen? Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. III, 1909, S. 679.

[6]) Horst, A. K. Bloedserumwerking bij Experimenteel Miltvuur. Acad. proefschr. Leiden, 1923.

[7]) Calmette, l.c. p. 245.

Van 192 temperatuursmetingen, welke FRIEDBERGER bij normale caviae deed, wezen er 137 tusschen 38°—39° C. aan.

Voor de temperatuursmetingen gebruikte ik een langen dunnen maximaal-thermometer *, welke, na insmeren met olijfolie, via den anus 6—7 cM. diep in den darm gebracht kon worden, zoodat het ondereinde ter hoogte van den navel van het dier was te palpeeren. Meestal zag ik het kwik na 10 sec. niet meer stijgen, doch ik liet voor de zekerheid den thermometer steeds 15 sec. in het lichaam. Een tweede, gelijk geconstrueerde thermometer, diende als contrôle, en gaf steeds precies dezelfde temperatuur aan als de eerste, wanneer ik de temperatuursbepaling er mede herhaalde, zoodat deze wijze van temperatuursopneming zeer betrouwbaar is.

Van ongelukken, zooals perforatie of verwonding van den darm, heb ik geen last gehad. De meeste temperatuurcijfers, welke ik bij normale caviae vond, liepen van 38°—39.5° C. De dagelijksche schommelingen in temperatuur bij eenzelfde dier waren van 0—1° C., terwijl de maximum- en minimum-temperatuur van eenzelfde individu in den loop van 7 dagen 1.6° C. konden verschillen.

Plotselinge „*spontane*" temperatuursstijgingen tot 40° C., zooals SIMON [1]) vond, heb ik bij normale caviae niet kunnen aantoonen. Tot een opgetreden koortstoestand besloot ik alleen, wanneer de dieren langen tijd vóór de reactie normale temperaturen hadden gehad.

Een eenigszins moeilijke vraag was, welke tuberculine-reactie ik bij de voorbehandelde caviae moest toepassen om tot het al of niet reageeren op tuberculine te besluiten.

De ophtalmo-reactie (WOLFF-EISNER, CALMETTE), de cutane (v. PIRQUET), de percutane (MORO) en de intracutane (MANTOUX, MOUSSU, VALLÉE) tuberculine-reactie, welke laatste door RÖMER [2])

*) Deze thermometers werden mij geleverd door A d n e t in Parijs.

[1]) S i m o n, S. Ueber Tuberkulinanaphylaxie. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. IV, 1910, S. 547.

[2]) R ö m e r und J o s e p h. Prognose und Inkubationsstadium bei experimenteller Meerschweintuberkulose. Berlin. Klin. Woch. Bd. XLVI, 1909, No. 28.

voor de cavia werd ingevoerd, kwamen mij voorloopig minder geschikt voor. De huidreacties vormen opzichzelf een veld van onderzoek, waarin nog vele voetangels en klemmen liggen, en de daarbij optredende onspecifieke traumatische en andere reacties kunnen licht tot verwarring aanleiding geven, zoodat ik besloot mij tot de subcutane tuberculineproef te bepalen, zooals die oorspronkelijk door Koch werd ingevoerd.

De subcutane tuberculine-reactie is bij grootere dieren veel nauwkeuriger bestudeerd dan bij den mensch, en wordt naast, of in combinatie met de andere reacties, algemeen toegepast bij het onderzoek van runderen op tuberculose.

De reden, waarom deze proef bij den mensch zoo weinig gebruikt wordt, is, gelijk bekend voornamelijk gelegen in het feit, dat de reacties, welke kunnen volgen op een subcutane toediening van tuberculine bij den mensch, niet alleen tot subjectief onaangename, doch ook tot gevaarlijke verschijnselen aanleiding kunnen geven.

Behalve de hooge koorts, welke op de subcutane injectie kan volgen, heeft men nog andere onaangename verschijnselen te vreezen, terwijl men bovendien met recht bedacht moet zijn op een blijvende verergering van den algemeenen toestand. Dit is dan ook de reden, dat deze reactie bij den mensch voor de diagnose minder geschikt is.

Uit een diagnostisch oogpunt heeft de subcutane tuberculine-reactie echter veel waarde, zooals ook uit talrijke onderzoekingen bij dieren is gebleken, en het voordeel van deze proef is, dat een verborgen tuberculeus lijden er door kan worden aangetoond, door het optreden van duidelijk waarneembare verschijnselen (Hutyra-Marek [1]), Löwenstein [2])).

Bij den mensch stelt men zich meestal tevreden met de huidreacties, omdat deze minder gevaarlijk zijn, doch men moet steeds bedenken, dat de resultaten er van dikwijls minder betrouwbaar zijn dan die van de subcutane tuberculineproef,

---

[1]) Hutyra-Marek. Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere, 1922, 6ste Aufl. Bd. I, S. 675.

[2]) Löwenstein. Tuberkulose im Handb. d. Path. Micr. v. Kolle u. Wassermann, 2e Aufl., Bd. V, S. 561.

door welke men in twijfelachtige gevallen, zooals de ervaring bij dieren leert, met een vrij groote zekerheid tot het al of niet aanwezig zijn van tuberculose kan besluiten.

2. DE BEREIDING VAN OUDE TUBERCULINE.

Bij het maken van tuberculine volgt men in de meeste laboratoria de techniek, zooals Koch die invoerde, alleen met dit verschil, dat meestal door dikke papieren filters wordt gefiltreerd, terwijl Koch zich hiervoor van filters van poreuze aarde of van porcelein bediende.

Papieren filters houden wel niet alle bacterielichamen tegen, doch hebben het voordeel, dat de filtratie snel gaat.

Sedert jaren wordt de tuberculine te Leiden op deze wijze bereid en voor het gebruik deugdelijk bevonden.

Bij de bereiding ging ik uit van licht alcalischen vleeschbouillon, (p. H. 7.2), waaraan 10 G. pepton en 40 G. glycerine per L. waren toegevoegd. Deze glycerinebouillon werd in platte kolven van Roux, die elk 250 cM^3. er van bevatten, in de autoclaaf eenige malen bij 110° C. gedurende $^1/_2$ uur gesteriliseerd. Daarna werden ze geënt, door een klein vliesje tuberkelbacillen op de oppervlakte van den bouillon te brengen, op zoodanige wijze, dat de bacillen aan de oppervlakte bleven drijven.

Na een verblijf van 6 weken in de broedstoof bij 39° C. was de geheele oppervlakte van den bouillon bedekt met een rijkelijke cultuur van tuberkelbacillen, terwijl de vloeistof zelf nog volkomen helder was.

Nu werden de kolven gedurende 1 uur gesteriliseerd in stroomenden waterdamp ($\pm$ 100° C.). Vervolgens werd de inhoud der kolf overgegoten in een gegradueerd kolfje, waaraan gemakkelijk volumenverminderingen van $^1/_{10}$ waren af te lezen, waarna „au bain Marie" bij $\pm$ 100° C. werd ingedampt tot op $^1/_{10}$ van het oorspronkelijke volume.

Na het indampen volgde filtratie door een dik papieren filter (papier Chardin), waarna het heldere filtraat, de eigenlijke tuberculine, nog $^1/_2$ uur werd gesteriliseerd in stroomenden waterdamp van $\pm$ 100° C.

De bewerkingen, welke de bouilloncultuur achtereenvolgens ondergaat om tot het eindproduct, de tuberculine, te komen zijn dus:

1°. Sterilisatie gedurende 1 uur bij ± 100° C.

2°. Indamping „au bain Marie" bij ± 100° C. op $^9/_{10}$, $^8/_{10}$ . . . $^1/_{10}$ van het volumen.

3°. Filtratie door een papieren filter.

4°. Sterilisatie gedurende $^1/_2$ uur bij ± 100° C.

De bruinachtig gekleurde, stroopachtige, heldere tuberculine, welke men op deze wijze verkrijgt, bevat ongeveer 40 % glycerine en 10 % pepton, en is in onverdunden toestand bewaard, niet spoedig aan bederf onderhevig. Deze tuberculine bevat nog bacterielichamen, zooals blijkt, wanneer men de vloeistof 15 min. sterk centrifugeert, en het aldus verkregen sediment kleurt volgens Ziehl-Neelsen. Men vindt dan een groot aantal, soms vrij bleek gekleurde tuberkelbacillen, welke gelegen zijn in een amorphe massa, die de contrastkleur heeft aangenomen.

Bij het bestudeeren der antigeenwerking van tuberculine moet men dus rekening houden met het aanwezig zijn dezer doode bacillen in de tuberculine.

3. DE EIGENLIJKE PROEVEN.

Proef I.

Caviae No. 424 en No. 425, gewicht 280 G. en 260 G., werden subcutaan boven den proc. xyphoideus ingespoten met 1 cM.^{3} Tuberculinum Kochii No. 43 (Deze tuberculine werd op 22 Maart '23 bereid uit culturen van Stam 69, afkomstig van den mensch).

Op de injectieplaats was een dag later bij beide dieren een groot week infiltraat ontstaan en in den loop van de twee volgende dagen ontstond een kleine huidnecrose. Het necrotische stukje huid ter grootte van ± $^1/_2$ cM.^{2} werd afgestooten en het wondje genas in enkele dagen. Overigens waren de dieren volkomen gezond, doch namen niet in gewicht toe. 21 dagen na de voorbehandeling werden beide caviae opnieuw ingespoten.

Cavia 424 gewicht 260 G. *Intraveneus* ingespoten met 5 cM.^{3} van een 10% opl. van Tuberculinum Kochii No. 43 in physiol. Na Cl. 2 min. na de inj. *begint het dier zich te krabben* en maakt kauwbewegingen; de haren gaan overeind staan. De temperatuur vóór de inj. 38° C., daalde in 10 minuten tot 35.2° C. Een uur later was de temp. 36.8 en steeg verder weer langzaam tot de normale. Het dier was langer dan 8 uur ziek.

Verder vertoonde het dier geen verschijnselen en de operatiewond aan de hals genas snel.

Cavia 425, gewicht 255 G. *Intraveneuze* inj. met 5 cM^3. van een 10% opl. van Tuberculinum Kochii No. 43. Het dier is direct na de injectie erg onrustig, de haren gaan overeind staan. Temp. was vóór de inj. 38° C. 5 min. na de inj. 35.2, 34 min. na de inj. 35.3, 75 min. na de inj. 36.6 en steeg verder weer tot de normale. Het dier was langer dan 8 uur ziek.

Cavia 499, gewicht 260 G. Niet voorbehandeld. Ter contrôle intraveneus ingesp. met 5 cM.^{3} van een 10% opl. van Tuberculinum Kochii in physiol. Na Cl.

Het dier is direct na de inj. wat onrustig, het rilt, maakt kauwbewegingen en knarst met de tanden. Deze verschijnselen werden slechts waargenomen gedurende de eerste 10 min. na de injectie. De temp. welke vóór de inj. normaal was daalde in 5 min. tot 35.4° C., doch was na 10 min. weer 37.7° C. en steeg verder tot de normale. Het dier herstelde veel sneller dan beide vorige.

Bij deze proef vertoonde het niet voorbehandelde dier kort na de intraveneuze injectie met tuberculine ongeveer dezelfde verschijnselen als de wel voorbehandelde, doch deze duurden veel korter. In elk geval was er een duidelijk verschil in reactie tusschen de voorbehandelde en het niet voorbehandelde dier. De reactie trad spoedig na de reïnjectie op en duurde, wat de temperatuursdaling betreft, bij de voorbehandelde dieren ruim een uur. De verschijnselen zelf deden zeker aan die van anaphylaxie denken.

Cavia 451, gewicht 295 G., werd subc. aan de binnenvlakte der r. dij ingespoten met 1 cM.^{3}. Tuberculinum Kochii No. 43. Er ontstond alleen wat oedeem op de injectieplaats, doch er ontwikkelde zich geen huidnecrose en het dier bleef volkomen gezond. Na 5 weken volgde een *intraperitoneale* reïnjectie met 1 cM.^{3} onverdunde Tuberculinum Kochii No. 43. Het dier vertoonde geen enkel verschijnsel en de temp., welke voor de inj. 39°C. was, bleef zich de eerste 6 uren na de injectie bewegen tusschen 38.4° en 39.1° C. In dit geval was er dus geen reactie te zien na de reïnjectie.

Ter contrôle van de tuberculine, welke ik bij bovenstaande proeven gebruikte, werd een tuberculeuze cavia subcutaan daarmede ingespoten.

Cavia 348, gewicht 480 G. Uiterst mager dier; ulcus aan de binnenvlakte der r. dij en groote weeke lymphekl. in de r. lies. Het dier was 7 weken te voren geïnt aan de r. dij met een stukje lymphekl. van tuberculeuze cavia No. 46.

Temp. vóór de inj. 38.8. Om 9.46 v.m. subc. aan de l. dij ingespoten met 0.48 cM.^{3} ($^1/_{1000}$ van het lich. gewicht) Tuberculinum Kochii No. 43.

Om 10.45 temp. 39.1° C.; nog geen duidelijke verschijnselen. Het dier eet. Om 11.30 begint het dier te hijgen en krijgt een zeer snelle ademhaling (240 per min.) temp. 38.7° C. Om 12.30 temp. 37.7° C. 1 uur n.m. 36° C., 4 uur n.m. 33.2° C., 4.25 31.8° C. † om 4.45 n.m. Bij de sectie bleek het dier te lijden aan algemeene entingstuberculose.

Eveneens werden 2 tuberculeuze caviae No. 400 en No. 401 *intraveneus* met deze tuberculine ingespoten.

Cavia 400, gewicht 440 G., was subcutaan aan de binnenvlakte der rechterdij ingespoten met 10 m.gr. tuberkelbacillen Stam 69 mensch. Er ontwikkelde zich een ulcus op de entplaats, en er waren kleine harde lymphekliereu te voelen in de rechter lies. 27 dagen na de enting kreeg het dier een intraveneuse injectie met 5 cM.^{3} van een 10 $^0/_0$ oplossing van tuberculine No. 43 in physiologische keukenzoutopl.

12 uur temperatuur 36.5° C.
2.29 „ intraveneuze injectie met tuberculine.
2.31 „ Onrustig. Defaecatie. Haren overeind.
2.34 „ 35.1° C.; defaecatie met wat bloederig vocht er bij.
2.40 „ kauwbewegingen. Het dier zit stil, met half gesloten oogen.
2.45 „ kauwbewegingen.
2.58 „ „ , vochtige defaecatie.
3.6 „ 36.1° C. Het dier is erg slap.
3.51 „ 36.9° C. Het dier bleef ziek, en was den volgenden dag zeer ernstig ziek. Het overleed ongeveer 40 uur na de injectie.

Bij de sectie waren tuberculeuze veranderingen in de inwendige organen te zien. In uitstrijkpraeparaten konden zuurvaste staafjes worden aangetoond.

Cavia 401, gewicht 460 G., was op dezelfde wijze voorbehandeld als No. 400. Ook dit dier was zeer mager, had een ulcus op de entplaats en harde lymphklieren in de rechter lies.

27 dagen na de enting kreeg deze cavia eveneens een intraveneuze injectie met 5 cM.^{3} van een 10 % opl. van tuberculine No. 43.

12 uur. Temperatuur 37.7° C.
2.58 „ Intraveneuze injectie met tuberculine. Enkele minuten hierna trad vochtige defaecatie op. De haren stonden overeind en het dier zat met half gesloten oogen stil in een hoek der kooi.
3.03 „ 35.1° C.
3.11 „ kauwbewegingen tot 3.30.
3.33 „ 35.1° C.
3.48 „ 34.9° C. Het dier maakt een zeer zieken indruk. Het rilt af en toe.
4.03 „ 34° C. 's Nachts overleed het dier. Bij de sectie werden sterke tuberculeuze veranderingen in de inwendige organen gevonden.

Zuurvaste staafjes konden worden aangetoond in de uitstrijkpraeparaten, welke uit de verkaasde lympeklieren werden gemaakt.

Bij deze tuberculeuze caviae volgde op de intraveneuze

injectie ook een temperatuursdaling. De dieren herstelden echter niet.

Proef II.

Op 25-3-'22 werd cavia No. 64 ingespoten met tuberculeus urinesediment van den mensch en stierf op 25-3-'22 aan algemeene entingstuberculose. Stam 64, dus van den mensch afkomstig, werd er uit gekweekt.

Op 5-6-'23 werd stam 64 geënt in een kolf met 250 cM.^{3} 4 % glycerinebouillon welke een alcaliciteit had van p.H. 7.2. De cultuur groeide welig en bedekte spoedig de geheele oppervlakte van den bouillon, welke zelf helder bleef.

Op 20-7-'23 werden 2 caviae elk met 10 milligram (vochtig gewogen) der cultuur, gemengd met 0.5 cM.^{3} van den bouillon, ingespoten. Cavia No. 579, Gew. 350 G., subcutaan aan de r. dij en cavia No. 580, Gew. 300 G., intraperitoneaal.

De cultuur werd 1 uur gesteriliseerd in stroomenden waterdamp, waarna 2 caviae elk met 0.5 cM.^{3} er van werden ingespoten. Cavia No. 581, Gew. 280 G., subc. r. dij en cavia 582, Gew. 320 G., intraperitoneaal.

In de kolf was 200 cM.^{3} van den bouillon, gemengd met de tuberkelbacillen, overgebleven.

20/7 '23. Deze hoeveelheid werd in een gegradueerd kolfje overgegoten en „au bain marie" ingedampt bij ± 100° C.

2.45 u. Het water in het bad kookt.

3.30 Vol. van de cultuur afgenomen tot: 0.9; 1 cM.^{3} er afgenomen.			subcutaan r. dij 0.5 cM.^{3}		intraperitoneaal 0.5 cM.^{3}	
			Cavia No.	Gew.	Cavia No.	Gew.
			583	300 G.	584	300 G.
4 u.	0.8	„ „	585	290 G.	586	320 G.
4.25 „	0.7	„ „	587	300 G.	588	290 G.
4.55 „	0.6	„ „	589	270 G.	590	270 G.
5.25 „	0.5	„ „	591	320 G.	592	300 G.
5.55 „	0.4	„ „	593	320 G.	594	300 G.
6.25 „	0.3	„ „	595	280 G.	596	270 G.
7.00 „	0.2	„ „	597	310 G.	598	290 G.
7.55 „	0.1	„ „	599	280 G.	600	305 G.

21/7'23 10 u. v.m. De ingedampte cultuur gefiltreerd door een steriel papieren filter. Het bacillenmateriaal van het filter verzameld en 4 × gewasschen met steriel aq. destillata en daarna weer gesuspendeerd in 20 cM.^{3} aq. dest. Hiermede 2 caviae ingespoten. Cavia No. 606, Gew. 270 G., 0.5 cM.^{3} subc. r. dij. Cavia 607, Gew. 270 G., 0.5 cM^3. intraperitoneaal.

Het heldere fitraat werd $^1/_2$ uur gesteriliseerd in stroomenden waterdamp, waarna 2 caviae er mede werden ingespoten.

Cavia No. 604, Gew. 270 G., 0.5 cM.^{3} subc. r. dij. Cavia 605, Gew. 270 G., 0.5 cM.^{3} intraperitoneaal. Totaal werden dus 26 caviae ingespoten; 13 subcutaan aan de binnenvlakte der rechter dij en 13 intraperitoneaal. Na 3 weken werden de intraperitoneaal voorbehandelde dieren subcutaan aan de binnenvlakte der rechter dij ingespoten met een hoeveelheid van het onverdunde filtraat in cM.^{3} overeenkomende met $^1/_{1000}$ van het lichaamsgewicht der dieren in grammen. De subcutaan voorbehandelde dieren werden intraveneus ingespoten met een op dezelfde wijze bepaalde dosis filtraat, welke nu echter met 0.4 % NaCl solutie tot een 10 % oplossing werd verdund. (Met aq. dest. verdund zou het filtraat o.5 % NaCl bevatten en door verdunning met 0.4 % NaCl werd de NaCl concendus gebracht op 0.9 %).

Toestand der dieren na de voorbehandeling tot op den datum der reïnjectie.

a. De intraperitoneaal voorbehandelde caviae.

Cavia No. 580, welke met de levende cultuur was voorbehandeld, gedroeg zich in de eerste dagen na de injectie geheel op dezelfde wijze als de andere intrap. ingesp. dieren, en vertoonde geen enkel typisch verschijnsel.

Langzamerhand ontwikkelde zich echter op de steekplaats in de buikhuid een klein hard knobbeltje en op den datum der reïnjectie was op deze plaats een klein infiltraat van $^1/_2$ cM. diameter te voelen, terwijl een klein geel

korstje was te zien, waaromheen de huid rose paars verkleurd was.

Het dier zelf was slap, de buik was niet opgezet, doch er waren door den buikwand heen enkele harde knobbeltjes in de buikholte te voelen.

Het dier woog nu 250 G. en werd subcutaan aan de rechter dij ingespoten met 0.25 cM.^{3} van het filtraat, verkregen op 20/7 '23.

De laatste 5 dagen vóór de reïnjectie had het dier temperaturen van 38.6° C.—39.4° C. en de dagelijksche schommelingen waren niet meer dan 0.8° C. Vlak voor de reïnjectie bedroeg de temp. 39.7° C.

De andere caviae bleven na de injectie volkomen gezond, doch sommigen namen wat in gewicht af. De steekplaats in de buikhuid was bij de meesten na eenige dagen niet meer terug te vinden.

De laatste 5 dagen vóór de reïnjectie werd de temperatuur 2 × daags opgenomen en was deze bij allen van 38°—39.5° C. De dagelijksche schommelingen in temp. van elke cavia afzonderlijk bedroegen echter niet meer dan 1° C.

Al deze intraperitoneaal voorbehandelde dieren werden subcutaan aan de binnenvlakte der rechter dij ingespoten bij de reïnjectie. Het temperatuursverloop na de reïnjectie vindt men in tabel I.

Beschrijving der klinisch waargenomen verschijnselen bij de intraperitoneaal voorbehandelde dieren, na de subcutane reïnjectie.

Cavia 580. Ingespoten v.m. 7.20.

8.30 Het dier maakt een zieken indruk. De haren staan overeind en het dier zit met half toegeknepen oogjes in een hoek van de kooi. Het eet niet.

9.20 Zeer slap. Snelle ademhaling. Stridor.

10.35 Het dier valt op de zijde.

10.40 Temp. 38.4° C. Het dier kreunt en trapt met de pooten in de lucht.

TABEL I.

Cavia No.	Gewicht in Grammen.	Hoogste temp. vóór de reïnjectie in ° C.	temp. direct vóór de reïnj. in ° C.	Dosis in cM.³	Aantal uren na de injectie en temperatuur in ° C.																		
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	24	27	31	48
580	250	39.7	39.7	0.25	40	40.1	38.9	37.6†	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
582	350	38.8	38.8	0.35	39.4	39.4	39.9	40.1	39.9	39.7	39.7	39.1	39.3	39.6	39.6	39.3	39.6	39.6	39.3	39.2	39.2	39.2	39.2
584	320	39.3	39	0.32	39.9	40.2	40.6	40.6	40.4	40.4	40.2	40.2	40.2	40.2	40.5	40.5	40.5	40.5	40.6	39.5	39.1	38.9	39.1
586	340	39.5	38.1	0.34	39.4	39.9	40.2	40.2	39.7	38.9	38.8	38.8	39	38.9	39.5	39.6	39	38.7	38.7	39.8	39.1	39.4	39.3
588	330	39.2	38.4	0.33	39.2	38.9	39.2	39.5	39.4	39.2	39.1	39.4	39.2	38.8	39.2	39.2	39.5	39.7	39.6	39.2	38.7	38.6	38.8
590	230	39.1	38.6	0.23	39.6	40.1	39.9	39.6	40	40.2	39.9	40	39.9	39.9	40.1	39.9	39.9	40	39.9	39.6	38.9	39.4	38.7
592	250	39.5	38.5	0.25	39.6	39.8	40.3	40.6	40.6	40.4	40.6	40.7	40.2	39.9	39.9	40.2	40	40	39.9	39.8	39.5	39	38.8
594	250	39	38	0.25	39.4	39.6	39.9	40.2	39,9	39.4	39.2	39	38.8	38.4	39.1	39.4	39.2	39.2	39.3	38.2	38.7	38.5	38
596	290	39.7	38.5	0.29	39.4	39.6	39.9	39.8	39.7	39.2	38.7	38.9	39	39.2	39	39	39.3	39.1	39	39.4	38.8	39	38.8
598	290	39.5	39	0.29	39.8	40.9	41.1	41.3	41	40.4	40	40	40.1	39.9	40.4	40.4	40.2	40.3	40.1	39.6	39.2	39.4	39.4
600	280	39.3	38	0.28	38.9	38.9	38.6	39.2	39.1	38.7	38.7	38.9	38.8	39.1	39.5	39.5	39.5	39.1	39.3	39.3	38.8	39.1	39
605	320	39.1	38.2	0.32	39.3	38.8	38.6	38.7	39	38.7	38.6	38.9	38.8	38.9	38.5	38.8	39.2	39.2	39	39.5	38.6	38.7	38.9
607	280	39.4	38.7	0.28	39	39.4	39.6	40	39.9	39.5	39	39.4	39.4	39.2	39.2	39.2	39.7	39.7	39.5	39.5	38.7	39	38.4
I	300	39.1	38.5	0.3	38.9	39.5	39.3	39.4	39.2	39	39.1	39.2	39.1	39.2	38.9	38.8	39.1	39.1	39	38.9	38.6	38.8	38.9
II	270	39.4	38.4	0.0	39	38.9	38.9	38.9	38.8	39	39.1	39.4	39.4	39	39.1	39	39.2	39.4	39	38.5	38.8	38.8	38.7

Voorbehandeld intraperitoneaal. Reïnjectie subcutaan aan de binnenvlakte der rechter dij.

Cavia I en II waren normale, niet voorbehandelde dieren, welke als contrôle dienden. No. I werd ingespoten en No. II niet.

De dosis van het ingespoten filtraat was in cM.³ gelijk aan $^1/_{1000}$ van het lich. gewicht der dieren in Grammen.

10.50 Diarrhoea; braakt groenachtig vocht. Maakt enkele krampachtige adembewegingen.
10.58 Temp. 37.6° C.
11 †.

Sectie: 2 uur na den dood.

Subcutaan weefsel: Droog.

Oude injectieplaats: Een kaashaard in den buikwand. Daaromheen paarsroode verkleuring.

Nieuwe inj. plaats aan de r. dij: oedemateus. Paarsroode verkleuring.

In de buikholte is wat licht bruin-rood gekleurd helder vocht.

Omentum: geschrompeld. Vol kaashaarden en harde knobbels.

Iliacale, Mesenteriale, Periportale, Bronchiale } lymphklieren gezwollen en gedeeltelijk verkaasd. Om de klieren is het weefsel paars-rood gekleurd.

Op het diaphragma tuberkels. Wat peritonitis adhaesiva.

In de lever en de milt een aantal geel-witte kaashaarden, omgeven door donkerpaarse en roode vlekken.

Pleuritis adhaesiva. Wat helder geel vocht in beide pleuraholten.

In uitstrijkpraeparaten uit de organen, welke volgens Ziehl-Neelsen waren gekleurd, werden zuurvaste staafjes gevonden.

Diagnose: Algemeene entingstuberculose. Tuberculine-dood.

Alle ingespoten caviae kregen kort na de re-injectie een oedemateuze zwelling op de injectieplaats. Dit oedeem was bij de voorbehandelde dieren niet sterker dan bij het niet voorbehandelde contrôle-dier.

Caviae No. 600 ($^1/_{10}$ volume) en No. 605 (tuberculine) waren niet duidelijk ziek. Contrôle I was beslist niet ziek en was in zijn gedragingen niet te onderscheiden van het niet ingespoten dier (contrôle II). Het dier at met graagte.

Alle overige caviae vetroonden duidelijk teekenen van ziek zijn en er was een duidelijk verschil te zien tusschen deze dieren en de bovengenoemde. Zij zaten 10—12 uur lang in elkaar gedoken in een hoek van hun kooi, de haren stonden overeind, af en toe rilden zij en eten deden zij niet.

24 uur na de injectie waren bij deze dieren de verschijnselen verdwenen en maakten allen een volkomen gezonden indruk. Zij aten weer met graagte.

Neemt men de waarneembare ziekteverschijnselen als criterium, dan hebben alleen No. 600 ($^1/_{10}$ volume) en No. 605 (tuberculine) bij de reïnjectie niet duidelijk gereageerd. Let men op de temperaturen, dan blijken deze zulke onregelmatige resultaten te geven, dat men daarop geen reactie kan diagnostiseeren.

b. De subcutaan voorbehandelde caviae.

Cavia 579, gew. 350 G., welke subcutaan aan de binnenvlakte der rechter dij was ingespoten met de levende cultuur, vertoonde de eerste dagen na de injectie niets bijzonders. Den 4en dag na de injectie begon er een infiltraat te komen aan de dij en den 10en dag was dit infiltraat tot een hard knobbeltje geworden, terwijl in de rechter lies kleine harde lymphekliеren waren te voelen. Het gewicht was toen 450 G.

Drie weken na de injectie woog het dier 390 G.; het was dus weer wat afgevallen, doch zag er nog goed uit. Aan de binnenvlakte der rechter dij was nu een absces, en in de rechter lies waren harde lymphekliеren te voelen.

De temperatuur van het dier was de laaste 5 dagen voor de reïnjectie 39.6°—40.3° C. De dagelijksche temp. schommelingen liepen van 0—0.7° C.

De overige dieren waren volkomen gezond. Op de entplaats aan de rechter dij was alleen bij cavia 606, welke met de gewasschen bacillen was ingespoten, een klein infiltraat te voelen, wat bij de overigen niet het geval was.

De laatste 5 dagen voor de reïnjectie was de temp. der dieren van 38.1° C. tot 39.5° terwijl de dagelijksche temp. schommelingen niet meer dan 1° C. bedroegen voor elk afzonderlijk.

Beschrijving der intraveneuze injectie.

De dieren werden op den rug liggende vastgebonden op een speciaal voor dit doel ingerichte plank, en de jugularis werd blootgelegd en geprepareerd, zooals dat voor een gewone anaphylaxieproef gebruikelijk is. De ader werd op een plek afgebonden en de reïnjectievloeistof langzaam in het centrale deel (naar het hart toe) ingespoten. Vervolgens werd de ader ook centraal van de injectieplaats afgebonden, de huid met een enkele hechting gehecht, het dier werd losgemaakt en daarna nauwkeurig waargenomen.

De geheele operatie duurde meestal niet meer dan 10 minuten.

Verder werden temperatuursbepalingen gedaan bij deze dieren:

1°. Vlak vóór de operatie, terwijl het dier reeds vastgebonden lag.
2°. Na het blootleggen en losprepareeren der vena.
3°. Direct na de injectie.
4°. 10—15 minuten na de injectie, en vervolgens op gezette tijden hierna.

De ingespoten vloeistof was een 10% oplossing van het filtraat (Tuberculinum Kochii) verkregen op 21/7 '23. Deze oplossing werd gemaakt met behulp van een 0.4% keukenzoutoplossing.

Het temperatuursverloop bij de dieren na de reïnjectie vindt men in tabel II.

Beschrijving der klinisch waargenomen verschijnselen bij de subcutaan voorbehandelde dieren na de intraveneuze reïnjectie.

Op 14/8 '23 werden intraveneus ingespoten: Cavia Nos 579, 581, 583, 604 en 606.

Om 8.35, direct na de reïnjectie had cavia No. 579 een temp. van 37.4° C.
„ 8.40. Het dier maakt een zieken indruk; het eet niet.
„ 9.20. Temp. 37.8° C.
„ 11.—. Het dier is zeer slap; de haren staan overeind.
„ 12.30. 34.2° C.

TABEL II.

Cavia No.	Gewicht in Grammen.	Hoogste temp. vóór de reïnjectie in ° C.	Temp. vóór reïnjectie: vóór de operatie	Temp. vóór reïnjectie: ná de operatie	Dosis in cM.³	temp. direct na de reïnj.	temp. 15 min. na de inj.	Aantal uren na de reïnjectie. Temperaturen in ° C. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	24	27
579	390	40.2	39.6	—	3.8	37.4	—	37.5	36.6	35.2	32.9	29.8	†	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
581	330	39.4	39	—	3.3	38.5	38.2	38.3	38.7	39.1	38.9	39.3	39.1	39	39.4	39.5	39.2	39.8	—	—	—	38.5	39
583	300	39.4	39.1	38.8	3	37.7	37.2	38.9	39	38.8	37.9	37.4	36.7	37	37.1	37	36.8	36.4	36	35.8	—	37.8	38.1
585	330	39.5	38.7	37.1	3.3	36.4	36.9	38.6	39	39.2	39.3	39.2	38.9	39	38.9	39.1	39.9	37.7	37.2	36.7	—	36.5	37.5
587	275	39.4	38.8	37.9	2.75	37.1	37.3	38.4	39	39.2	39.3	39.2	39.9	40.3	39.8	39.4	39.7	39.4	39.4	39.4	39.4	39.1	39.6
589	360	39.5	38.7	38.1	3.6	37	37.5	38.3	39.1	39.9	39.8	40.1	40.1	40	39.9	39.9	39.9	39.6	39.7	40	40	39.2	39.6
591	340	39.6	38.7	38.3	3.4	37	35.9	38.7	39	39.1	39.3	39.5	39.6	39.8	39	38.7	38.4	38.1	38.4	38.4	—	39.8	39.4
593	360	39.2	38.7	38.1	3.6	37.3	36.5	37.9	39.4	39.6	40	40.6	40.8	40.5	40	40.1	40.2	39.9	40.2	—	—	39.6	39.6
595	350	39.9	38.6	37.8	3.5	38.1	36.3	38.8	39.9	40	40.2	40.4	40.5	40.2	40	40.1	40.2	39.8	39.6	39.4	—	39.3	39.2
597	330	39.4	38.5	38	3.3	37	36.8	39	39.7	40.9	41.1	40.7	40.9	40.4	40.1	39.9	40.1	39.9	39.9	40.1	40	39.2	39.8
599	320	39.4	39.1	38.6	3.2	37.5	36.5	37	38.3	39.7	40.7	40.7	40.5	40.3	39.8	39.8	39.6	39.4	39.2	39.4	39.4	39.2	39.4
604	320	39.2	39.4	38.2	3.2	37.6	—	37	37.4	38.5	38.6	38.9	38.7	39.2	39.1	39.5	39.7	39.4	39.6	39.5	—	40	40
606	310	39.3	39.3	—	3.1	38.1	—	39.2	39.4	39.2	39.6	39.1	39.2	40	40	40	40.2	40.4	40.5	40.6	—	39.9	39.2
I	280	39.5	39.2	37.9	2.8	37.1	38.9	39.9	39.9	39.6	39.4	39.2	39	39.2	38.9	39	39.2	39	39.3	—	—	39.1	39
II	280	39.2	38.8	38.4	2.8	37	36.8	39.9	40	39.8	39.9	39.9	39.8	39	38.5	38.6	38.5	38.5	38.4	38.9	38.7	38.4	38.7
III	280	39.7	38.8	38	2.8	36.8	36.6	39.1	40	40.2	39.5	39.3	39.4	38.9	39.1	38.9	39	38.9	39.2	39.1	39.4	38.6	39.5

Voorbehandeld subcutaan.

Bij de reïnj. werden alle dieren intraveneus ingespoten, behalve 581, welke de dosis intraperitoneaal kreeg, omdat de intraveneuze injectie mislukte.

Hoeveelheid ingespoten filtraat in cM.³ gelijk aan $^1/_{1000}$ van het lich. gew. der dieren in G. Deze hoeveelh. tot een 10 % opl. gemaakt met 0.4 % Na Cl.

Contrôle I en II waren niet voorbehandelde caviae, welke ook met filtraat werden ingespoten.

Contrôle III niet voorbehandeld, kreeg een injectie met glycerinebouillon op $^1/_{10}$ vol. ingedampt, in een aequivalente dosis.

Om 12.45, 33.5° C.
„ 1.—, 32.9° C. Het dier is erg slap, doch loopt nog over de tafel.
„ 1.15, 32.7° C.
„ 1.45, 31.2° C. Het dier valt op de zijde.
„ 2.—, 29.8° C. Maakt enkele krampachtige adembewegingen en gaat hiermede voort tot het sterft om 3.15 n.m.

Direct na den dood werd sectie op het dier verricht.

Op de entplaats aan de binnenvlakte der rechter dij is een groot kaasabsces. De omgeving hiervan is paars-rood verkleurd. In de rechter lies, groote, harde en gedeeltelijk verkaasde lymphe klieren welke donkerpaars gekleurd zijn.

Iliacale
Periportale } lymphe klieren verkaasd. Paarsrood gekleurd.
Mesenteriale

In de lever een groot aantal kleine, wit-gele en groenachtig gekleurde vlekken, omgeven door paarsroode vlekjes.

De milt is hyperaemisch en bevat enkele kaashaarden omgeven door donkerroode vlekken. Er is wat roodbruin gekleurd, helder vocht in de buikholte. De bijnieren zijn hyperaemisch.

In uitstrijkpraeparaten van de lymphe klieren, de lever en de milt, welke volgens Ziehl-Neelsen waren gekleurd, werden zuurvaste staafjes gevonden.

Diagnose: Algemeene entingstuberculose. Tuberculinedood.

Cavia 581. De intraveneuze injectie mislukte, doordat bij een plotselinge hevige beweging van het dier gedurende de injectie, de vena doorscheurde. De rest van de vloeistof werd toen intraperitoneaal ingespoten.

Het dier vertoonde duidelijke symptomen. Het zat in elkaar en was duidelijk ziek gedurende 10—12 uur.

Cavia 583. Eenige uren na de injectie maakt het dier een erg zieken indruk. Het at totaal niet. Ook den dag na de injectie was het dier nog erg ziek en het stierf een dag later onder langzame temperatuursdaling.

Bij de sectie werd alleen een met helder geelbruin vocht gevulde holte gevonden, welke retroperitoneaal onder de linker nier was gelegen.

Verschijnselen van peritonitis waren er niet. De milt was klein en ook de andere organen zagen er normaal uit.

Cavia 604 en 606 waren de eerste uren na de injectie duidelijk ziek, doch herstelden vlugger dan de overige zieke dieren.

16/8'23 Ingespoten werden:

Cavia No. 585. Direct na de injectie geen duidelijke verschijnselen.

„ „ 587. „ „ „ „ „ „ „

„ „ 589. Directie na de injectie is het dier erg slap en het heeft moeilijkheden met de ademhaling, welke kort en hijgend is. Het herstelt zich echter binnen 3 min.

„ „ 591. Geen duidelijke verschijnselen direct na de injecte.

„ „ 593. $^1/_2$ dosis intraveneus, $^1/_2$ dosis intraperitoneaal. Geen verschijnselen direct na de injectie.

„ „ 595. Vertoont direct na de injectie, dezelfde verschijnselen als No. 589 doch herstelt zich ook binnen enkele minuten.

Contrôle I. Geen verschijnselen direct na de injectie.

Eenige uren na de injectie zijn caviae No. 585 en 595 duidelijk ziek. 11 uur na de injectie kreeg cavia 585 een lichte temp. daling, welke 30 uur aanhield. Ook de andere dieren waren ziek. Contrôle I was niet ziek. 's Avonds hebben de meeste caviae zich weer hersteld en eten zij met graagte. Alleen cavia No. 583 en No. 585 waren nog duidelijk ziek.

18/8 '23 Ingespoten werden:

Cavia No. 597, 599, Contrôle II en III.

Controle II en III vertoonen geen verschijnselen. Zij piepen om eten en staan overeind tegen het deurtje van hun kooi. Gretig vallen zij aan op de in melk geweekte stukjes brood, het gewone avondrantsoen der caviae.

De beide andere dieren zitten in elkaar gedoken in een hoekje van hun kooi. Zij eten wel, doch langzaam en met kleine beetjes.

Behalve cavia No. 604 (tuberculine) en No. 606 (doode bacillen) welke sneller herstelden, vertoonden alle overige

dieren na de reïnjectie langer dan 10 uur duidelijke teekenen van ziek-zijn. De contrôledieren waren niet ziek.

Neemt men het ziek-zijn als criterium aan, dan hebben bij deze proef alle dieren duidelijk gereageerd behalve de contrôles. Beschouwt men de temperaturen, dan geven die zulke onduidelijke aanwijzingen, dat zij niet voor de beoordeeling der reactie gebruikt kunnen worden.

Verder vertoonden cavia No. 589 en No. 595 direct na de intraveneuze injectie moeilijkheden met de ademhaling, wat een aanwijzing is, dat hier anaphylaxie in het spel kan zijn.

Samenvatting der resultaten, verkregen door de beide hiervoor beschreven proeven.

Neemt men het al of niet ziek zijn aan als criterium voor het al of niet reageeren, dan komt men tot het volgende resultaat. (Zie pag. 51).

Hieruit blijkt dus, dat alle caviae, behalve No. 600, 604 en No. 605, door voorbehandeling met de verschillende tusschenproducten, welke ontstaan bij de bereiding van oude tuberculine, *gesensibiliseerd* zijn voor deze stof en op een reïnjectie daarmede reageeren met duidelijk waarneembare verschijnselen van ziek zijn.

Cavia No. 604 en No. 605 waren beiden voorbehandeld met gewone oude tuberculine, dus met het product hetwelk veel minder doode bacillen bevat, dan dat waarmede de andere dieren waren voorbehandeld.

Door voorbehandeling met Tuberculinum Kochii, waaraan doode tuberkelbacillen zijn toegevoegd (zie proef IV), was nader na te gaan, of dit werkelijk de sensibiliseerde eigenschappen doet toenemen, terwijl door nadere proeven beter zou kunnen blijken of door de tuberculine zonder meer, toch te sensibiliseeren is. Mocht dit eventueel niet mogelijk zijn, dan was gebleken, dat het sensibiliseerend vermogen bij de bereiding der tuberculine verloren gaat door het filtreeren.

TABEL III.

Voorbehandeld met:	Voorbehandeld intraperitoneaal. Cavia No.	Reïnjectie subcutaan. Resultaat.	Voorbehandeld subcutaan. Cavia No.	Reïnjectie intraveneus. Resultaat.
levende cultuur	580	positief; † in 5 uur.	579	positief; † in 6 uur.
gesteriliseerde cultuur	582	positief	581	positief
op 0.9 vol. ingedampte cultuur	584	„	583	„
„ 0.8 „ „ „	586	„	585	„
„ 0.7 „ „ „	588	„	587	„
„ 0.6 „ „ „	590	„	589	„
„ 0.5 „ „ „	592	„	591	„
„ 0.4 „ „ „	594	„	593	„
„ 0.3 „ „ „	596	„	595	„
„ 0.2 „ „ „	598	„	597	„
„ 0.1 „ „ „	600	twijfelachtig	599	„
gefiltreerde, gesteriliseerde *tuberculine*	605	twijfelachtig	604	twijfelachtig
gewasschen bacillenmateriaal van het filter	607	positief	606	„

Proef III.

Bereiding van tuberculine uit culturen van stam No. 69, afkomstig van den mensch, en sensibilisatieproeven daarmede.

Cultuur op 4 % glycerinebouillon in 3 kolven, die elk 250 cM.³ bouillon bevatten. Alcaliciteit p. H. 7.2.

De kolven werden geënt op 30/6 '23. De bouillon bleef volkomen helder en aan de oppervlakte ontwikkelde zich een welige cultuur van tuberkelbacillen. Op 16/8 '23 werden de culturen gesteriliseerd door ze gedurende 1 uur in stroomenden waterdamp van ± 100° C. te plaatsen.

De gezamenlijke inhoud der kolven was 580 cM.³

10.15 v.m. Ingedampt in een porceleinen schaal „au bain-marie".

2.50 n.m. Het volume is tot $^1/_{10}$ van het oorspronkelijke afgenomen. Gefiltreerd door „papier Chardin".

18/8 '23. Filtraat gesteriliseerd $^1/_2$ uur op 100° C.

Contrôle van de tuberculine.

Cavia 547 Gew. 320 G. werd op 7/7 '23 intraperitoneaal ingespoten met 4 mgr. tuberkelbacillen Stam 69. Op 18/8 '23 woog het dier 370 G.

10.6 v.m. Subcutaan aan de binnenvlakte der rechter dij ingespoten met 0.37 cM.³ van de onverdunde tuberculine.
10.15 Rilt af en toe.
10.35 Voelt wat slap aan.
10.45 Is weer vrij levendig, loopt rond over de tafel en eet met graagte.
1 u. n.m. Voelt slap aan.
1.55 Begint te hijgen.
2.5 Uiterst slap. Haalt moeilijk adem. Stridor.
2.20 Uiterst slap en is nauwelijks in staat om zich op te richten, als men het dier op de zijde legt.
2.45 Het dier valt geheel op de zijde, maakt nog enkele krampachtige adembewegingen en het sterft om 3 u. n.m.

Temp. verloop van het dier.

v.m.	8.55	38.4° C.	
„	9.30	39.7° C.	
„	10.03	39.3° C.	
„	10.06	injectie met tuberculine	
„	10.10	39.1° C.	
„	10.20	39.1° C.	
„	10.35	39° C.	
v.m.	11.5	39.7° C.	
„	12	40° C.	
n.m.	1	38° C.	
„	2.05	35.1° C.	
„	2.25	33.° C.	
„	2.55	31.° C.	
„	3	†	

Bij sectie bleek het dier te lijden aan algemeene entingstuberculose. De tuberculine, bereid uit culturen van Stam 69 bleek dus zeer giftig te zijn voor deze tuberculeuze cavia.

De werking van de tuberculine, bereid uit stam 69 (mensch) (18/8 '23) op normale en tuberculeuze caviae.

Dit blijkt nog nader uit het volgende onderzoek.

Caviae No. I, II, III, IV, V wogen elk ± 250 G. en waren volkomen gezonde dieren.

Caviae No. 451, 424, 425 kregen op 22/8 '23 een druppel tuberkulbacillensuspensie, op het rechteroog. Het was een vrij geconcentreerde suspensie van Stam 69 in physiologische Na Cl opl.

14 dagen na de oculaire infectie waren bij deze dieren in de hals harde lymphekliеren te voelen, welke snel in grootte toenamen en verweekten. Overigens maakten zij een volkomen gezonden indruk.

De gewichten waren: No. 451, 390 G., No. 424, 340 G., No. 425, 350 G.

28/9' 23. Caviae I en II werden subcutaan aan de binnenvlakte der rechter dij ingespoten met Tuberculinum Kochii, bereid uit Stam 69 Mensch.

Caviae III en IV intraperitoneaal.

Cavia V werd niet ingespoten.

Caviae 451, 424 en 425 subcutaan aan de binnenvlakte der r. dij. De dosis van de ingespoten tuberculine en het temperatuursverloop na de injectie vindt men in tabel IV.

TABEL IV.

Cavia No.	Hoogste temp. voor de injectie in ° C.	Temp. vóór de injectie in ° C.	Dosis in cM.³	Aantal uren na de injectie en Temperatuur in ° C.														
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	24
I	39.7	39.7	0.5	41.1	40.6	40.2	40.1	39.5	39.5	39.5	39.5	40.2	40.3	40.3	39.9	40.	39.7	3.92
II	39.8	39.6	0.5	39.5	40.2	40	39.2	39	39.2	39.7	39.2	39.3	39.2	38.9	39.	38.9	38.6	3.93
III	39.1	38.8	0.5	38.5	38.9	38.8	37.7	37.1	38	37.1	38.2	38.6	39.	38.9	38.3	38.4	38.3	3.89
IV	39.4	38.9	0.5	37.5	37.8	38.4	38.4	38.4	38.6	38.8	39.1	39.3	39.5	39.5	39.4	39.6	39.5	39.2
V	39.3	39.1	0.0	39.1	39.8	39.5	39.5	39.6	39.7	39.4	39.9	39.9	39.5	39.6	39.5	39.6	39.6	39.4
451	39.9	39.1	0.4	38.7	39.3	39.3	38.5	38.5	38.5	38.1	37.3	37.1	36.8	36.3	35.5	35.	34.4	†
424	39.3	39.2	0.1	39.3	40.5	41.2	40.8	40.7	39.7	38.8	37.3	35.5	33.9†	—	—	—	—	—
425	39.5	39.4	0.05	40.1	41	41.4	40.9	40.6	40.1	40.2	40.2	40.1	40.	40.	39.6	39.6	39.3	39.1

Uit deze tabel blijkt, dat de temperatuursreactie absoluut geen bewijs levert, en dus bij de vorige proeven te verwaarloozen is.

Beschrijving der klinisch waarneembare symptomen.

Cavia No. V, het niet ingespoten contrôle-dier vertoonde geen enkel verschijnsel.

Caviae, I, II, III en IV zaten af en toe wat in elkaar gedoken, doch zij aten met graagte. Verder was er niet veel aan de dieren te zien wat er op zou kunnen wijzen, dat zij zich ziek gevoelden en een uur na de injectie waren zij weer volkomen normaal. No. I had wel hooge temperaturen maar scheen zich hier wel bij bevinden.

Cavia 451 maakte reeds spoedig na de injectie een zieken indruk. Het dier zat stil in een hoek van de kooi, het rilde af en toe en at niet. Een temperatuursstijging was niet waar te nemen, doch de temperatuur begon 5 uur na de injectie langzaam doch gestadig te dalen en was 14 uur hierna 34.4° C. Het dier was zeer slap en overleed 's nachts.

Bij de sectie werden in den hals en in het mediastinum sterk gezwollen en verkaasde lymphekliéren gevonden. In uitstrijkpraeparaten van deze klieren konden, volgens Ziehl-Neelsen gekleurd, zuurvaste staafjes worden aangetoond.

Cavia 424 was de eerste uren na de injectie vrij levendig en at af en toe. 4 uur na de inj. kreeg het dier een snelle ademhaling en was een stridor te hooren; spoedig maakte het een zwaar zieken indruk, kreeg een temp. verhooging tot 41.2° C., doch stierf 11 uur na de injectie onder temperatuursdaling. Sectie als No. 451.

Cavia No. 425 was niet zoo ernstig ziek als No. 451 en No. 424. Het dier zat in elkaar gedoken, rilde af en toe en de haren stonden overeind. Eten deed het dier niet. Van zes tot zeven uur na de injectie was het dier slap. Daarna herstelde het zich wat en begon af en toe wat te eten. Twaalf uren na de injectie waren alle verschijnselen veel minder duidelijk en den volgenden dag was het dier weer als voor de injectie en at het weer met graagte.

Neemt men het ziek zijn aan als criterum, dan reageerde dit dier positief op de subcutane injectie met tuberculine.

Wat het temperatuursverloop betreft, was er geen duidelijk verschil tusschen No. 425 en No. I.

Behalve de reeds opgenoemde symptomen vertoonden cavia No. 451 en No. 424 nog het volgende verschijnsel. Vier uur na de injectie begon het rechteroog van cavia 424 plotseling te tranen en spoedig hierna kwam er een overvloedige geel-witte, troebele afscheiding, waarin veel leucocyten konden worden, aangetoond. Cav a No. 451 vertoonde hetzelfde verschijnsel 6 uur na de injectie. Het linker oog der beide dieren bleef volkomen normaal.

Cavia No. 425 vertoonde het verschijnsel niet. Aan het rechteroog der dieren was vóór de injectie niets bijzonders te zien en de optredende oogreactie moet waarschijnlijk toegeschreven worden aan het feit, dat de infectie met tuberkelbacillen via het gezonde oog heeft plaats gevonden, waarbij dit weefsel door de aanraking met de levende bacillen gesensibiliseerd werd tegenover tuberculine (Hetzelfde verschijnsel beschreef Massol l. c.).

Een week na de injectie stierf cavia No. II aan een intercurrente ziekte.

Caviae No. I, III en IV bleven gezond en werden 32 dagen na de voorbehandeling opnieuw met dezelfde tuberculine ingespoten.

Cavia V die niet was voorbehandeld werd nu ook ingespoten. De dieren waren wat in gewicht toegenomen en wogen elk ± 300 G.

Cavia I werd subcutaan aan de binnenvlakte der linkerdij ingespoten met 0.3 cM.^{3} van de onverdunde tuberculine. No. III, IV en V kregen dezelfde dosis subcutaan aan de rechterdij.

Het temperatuursverloop na de injectie was als volgt.

TABEL V.

Caviä No.	Hoogste temp. vóór de injectie.	Temp. vóór de injectie.	Aantal uren na de injectie. Temp. in ° C.						
			3	5	6	8	10	12	14
I.	39.3	39.1	38.9	40.5	40	39.6	40	39	39.5
III.	3.95	39.2	39.4	40.5	39.4	39.1	39.3	39.8	39.5
IV.	39.1	39.1	39.5	40.3	40	39.9	40.2	40.4	40.3
V.	39.6	39.1	39.4	40.1	40.2	39.5	39.9	39.8	40

De klinisch waarneembare verschijnselen waren de volgende: De dieren I, III en IV zaten stiller dan gewoonlijk, doch aten af en toe. De haren stonden overeind. 's Avonds om 6 uur, dus acht uur na de injectie aten allen met graagte, en waren de verschijnselen lang zoo duidelijk niet meer. Den volgenden dag waren alle caviae weer volkomen gezond.

De contrôle cavia V was niet ziek en er was dus een duidelijk verschil te zien tusschen dit dier en de anderen.

Conclusie getrokken uit deze proef: Aangezien deze caviae na de reïnjectie met Tuberculinum Kochii reageerden met duidelijke teekenen van ziek-zijn, welke zij niet vertoonden na de voorbehandeling met deze stof, *besluit ik uit deze proef, dat zij door deze voorbehandeling gevoeliger zijn geworden voor tuberculine, dan zij eerst waren.*

Het blijkt duidelijk, dat een reïnjectie-reactie bij de cavia duidelijk is te constateeren uit de organische verschijnselen (duidelijk ziek zijn), terwijl uit de temperatuursreactie geen betrouwbare aanwijzingen zijn te krijgen.

Proef IV.

Voorbehandeling van caviae met suspensies van doode tuberkelbacillen in oude tuberculine, terwijl de reïnjectie geschiedde met gewoon Tuberculinum Kochii.

Dit onderzoek werd verricht in verband met het op blz. 50 onderaan vermelde doel, d. i. om na te gaan of de toevoeging van doode tuberkelbacillen aan de tuberculine, het sensibiliseerend vermogen verhoogt.

Suspensie A. Hierbij werden de doode bacillen gebruikt, die bij de tuberculinebereiding op 18/8 '23 op het filter waren achtergebleven. Deze bacillen werden 4 × gewasschen met steriel gedestilleerd water en daarna 20 uur in de broedstoof bij 37° C. gedroogd.

50 mgr. van het droge bacillenmateriaal werden fijngewreven in een sterielen mortier en gesuspendeerd in 5 cM.^{3} Tuberculinum Kochii, welke uit dezelfde bacillen was verkregen.

Elke cM.^{3} bevatte dus 10 mgr. doode bacillen.

Suspensie B. Bij het maken van deze suspensie werden versch gedoode tuberkelbacillen gebruikt.

Een tuberkelbacillencultuur op glycerineserum werd gedurende 1 uur op 100° C. steriliseerd.

De bacillen werden van de oppervlakte verzameld en 20 uur in de broedstoof bij 37° C. gedroogd.

30 mgr. van de gedroogde, doode bacillen, werden fijngewreven in een sterielen mortier en gesuspendeerd in 3 cM.³ van dezelfde Tuberlinum Kochii, als gebruikt werd voor het bereiden der vorige suspensie.

Elke cM.³ bevatte dus 10 mgr. van de doode bacillen.

Met deze suspensies werden caviae, subcutaan aan de binnenvlakte der rechter dij, ingespoten. Hierbij werden de suspensies voor elk dier afzonderlijk, nog verdund met Tuberculinum Kochii, zoodat de dieren ingespoten werden met een nauwkeurig bekende, stijgende hoeveelheid doode bacillen, gesuspendeerd in de tuberculine. De totale hoeveelheid welke elke cavia kreeg was 0.5 cM.³.

Verder werden nog 2 caviae ingespoten met een suspensie van de doode bacillen in steriele physiol. Na Cl-oplossing (elk 10 mgr. in 0.5 cM.³ physiol. Na Cl):

Cavia 763 met 10 mgr. van dezelfde bacillen als gebruikt werden voor suspensie A.

Cavia 769 met 10 mgr. van dezelfde bacillen als gebruikt werden voor suspensie B.

De dosis welke elke cavia van de bovengenoemde suspensies kreeg, vindt men in het onderstaande lijstje.

a. Caviae voorbehandeld met suspensie A + tuberculine. Deze dieren wogen 300—350 G.

Hoeveelheid suspensie A en Tuberculinum Kochii in cM.³

Cavia No. 758	0.2 + 0.3		
„ „ 759	0.3 + 0.2	No. 761 kreeg dus alleen suspensie A.	
„ „ 760	0.4 + 0.1	„ 762 „ „ „	tuberculine.
„ „ 761	0.5 + 0.0	„ 763 „ „ „	doode bacillen.
„ „ 762	0.0 + 0.5		

„ „ 763 10 mgr. doode bacillen in 0.5 cM.³ physiol. keukenzoutolp.

b. Caviae voorbehandeld met suspensie B + tuberculine. Deze caviae wogen 300—350 G.

Hoeveelheid suspensie B en Tuberculinum Kochii in cM.^{3}

Cavia No. 764 0.2 + 0.3
„ „ 765 0.3 + 0.2 No. 767 kreeg dus alleen suspensie B.
„ „ 766 0.4 + 0.1 „ 768 „ „ „ tuberculine.
„ „ 767 0.5 + 0.0 „ 769 „ „ „ doode bacillen.
„ „ 768 0.0 + 0.5
„ „ 769, 10 mgr. doode bacillen in 0.5 cM^3.physiol. keukenzoutopl.

Temperatuursverloop na de injectie.

Cavia No.	Hoogste temp. vóór de injectie.	Temp. vóór de injectie.	Uren na de injectie. Temp. in ° C.							
			2	4	7	9	11	13	14	24
758	39.1	38.5	39.7	40.6	39.8	40.5	40.3	40.2	40.1	39.1
759	39.3	38.8	39.1	40.2	39.2	39.8	40	39.9	40	39.3
760	39.2	38.8	39.3	39.6	39.5	39.9	40	39.8	39.5	39.2
761	39.6	39	39.7	39.4	39.2	40.2	40.4	40.2	40.1	39.4
762	39.8	38.4	36.6	40.4	40.4	39.8	40.3	40.4	39.6	39.1
763	39.2	39	—	—	—	39.3	39.9	39.8	40	38.6
764	39.4	38.8	39.5	41	40.3	40.4	40.1	40	40.2	39.3
765	39.6	38.1	36.4	39.3	39.2	39.6	39.8	39.8	39.8	39.2
766	38.9	38.5	39.5	40.2	39.7	40.4	40	39.8	40	39
767	39.1	38.4	38.9	40.2	40	39.6	39.7	39.2	39.6	39.1
768	39.6	39	40.4	40.7	40.2	40.5	40.2	39.9	39.7	39.5
769	39.4	38.8	—	—	—	39.5	40.4	39.6	39.6	39.2

Ziek waren de dieren na de injectie niet. Eerst zaten zij af en toe wel wat stil, doch alle aten met graagte. Een uur na de injectie maakten alle caviae een volkomen normalen indruk. Zij bleven allen in leven, namen in gewicht toe en werden 21 dagen na de voorbehandeling subcutaan aan de binnenvlakte der linker dij ingespoten met onverdund Tuberculinum Kochii (Dezelfde tuberculine als die, welke bij de voorbehandeling gebruikt was).

De dosis, welke zij kregen was, in cM.^{3} gelijk aan $^1/_{1000}$ van het lichaamsgewicht in G.

De dosis der ingespoten tuberculine en het temperatuursverloop na de injectie, vindt men hieronder vermeld.

Cavia No.	Hoogste temp. vóór de injectie	Temp. voor injectie.	Dosis in cM.^{3}	Uren na de injectie. Temp. in ° C.							
				1 1/2	3	5	7	9	11	12	24
758	39.6	38.8	0.35	39.3	40.7	39.9	39.3	39	39.1	39.2	39
759	39.3	39.1	0.35	39	40.6	40.1	40	40.3	40.2	40.2	39.5
760	39.5	39.2	0.35	39.1	40	39.8	39.4	40	40.2	40.2	39.1
761	39.7	39.2	0.37	40	40.7	40.3	39.8	40.3	40.3	40.4	39.4
762	39.8	39.6	0.37	40.1	40.8	40.2	39.4	39.7	40	39.7	39.2
763	39.3	39	0.38	39.2	40.6	39.8	38.9	39	39.2	39.4	39
764	39.5	39.2	0.4	39.6	40.8	40	39.6	40	39.6	39.7	39
765	39.4	39.1	0.35	38.9	39.8	40	39.4	39.2	39.2	39.5	39.1
766	39.9	39.8	0.26	40.4	40.8	40	39.7	39.6	39	38.7	39
767	39.4	39	0.41	39.8	40.8	39.3	39.1	39.3	39.4	39.3	39.1
768	39.6	39.5	0.4	40	41.3	40.1	39	39.3	39.7	39.8	39.2
769	39.6	39.4	0.37	40.1	40.7	40.1	39.5	39.7	39.8	39.8	39
Contrôle											
I.	39.3	39.1	0.3	39.2	40.2	40.1	39.8	39.7	39.3	39.3	39
II.	39.2	38.5	0.0	38.8	38.5	39	39.9	38.1	39	39	38.5

Contrôle I en II waren gezonde, niet voorbehandelde caviae. No. I werd ingespoten, No. II niet.

Klinisch waarneembare verschijnselen na de reïnjectie:

De ingespoten contrôlecavia No. I zat in het begin wel wat stil, doch het dier at met graagte en vertoonde geen verschijnselen van ziek zijn. Er was een opvallend verschil tusschen dit dier en de overige ingespoten caviae, die duidelijk teekenen van ziek zijn vertoonden. De dieren zaten in elkaar gedoken in een hoek van hun kooi, zij rilden af en toe en de haren stonden overeind.

Zij aten niet, behalve cavia No. 762 en No. 768 welke 3 uur na de injectie begonnen met weer wat te eten. 7 uur na de injectie waren No. 762 en No. 768 duidelijk beter dan deze andere dieren en aten zij meer met graagte. De ziekte-

verschijnselen verdwenen bij No. 762 en 768 eerder, dan bij de andere dieren, die langer dan 10 uur ziek bleven. Uit de temperaturen waren geen betrouwbare resultaten te verkrijgen, doch wanneer men het al of niet ziek zijn als criterium neemt, dan blijkt uit deze proef, dat alle voorbehandelde caviae duidelijk reageerden op de reïnjectie met oude tuberculine, doch dat die twee, welke met tuberculine waaraan geen doode bacillen waren toegevoegd waren voorbehandeld, minder sterk reageerden dan de overigen. Hieruit blijkt dus, dat men door toevoeging van doode tuberkelbacillen aan de oude tuberculine, het sensibiliseerend vermogen van deze stof kan verhoogen. Het maakt geen verschil of dit versche gedoode bacillen zijn, of doode bacillen, welke als rest op het filter bij de tuberculinebereiding zijn overgebleven.

Proef V.

De werking van ingedampten glycerinebouillon op normale en voorbehandelde caviae.

Oude tuberculine bevat naast de bestanddeelen van den tuberkelbacil, nog een reeks stoffen, afkomstig uit den voedingsbodem.

Door dezen voedingsbodem, den 4 % glycerinebouillon, op dezelfde wijze op $^1/_{10}$ van het volume in te dampen, als met de tuberkelbacillencultuur geschiedt, verkrijgt men een product, dat geen enkel bestanddeel van den tuberkelbacil bevat, doch wat de andere stoffen betreft, overeenkomt met oude tuberculine.

Met dezen ingedampten glycerinebouillon werden normale en voorbehandelde caviae ingespoten.

Cavia I. Gewicht 300 G., was voorbehandeld met een subcutane injectie aan de binnenvlakte der rechter dij + van 0.3 cM.^{3} Tuberculinum Kochii. Het dier had op deze injectie niet gereageerd met ziekteverschijnselen. 17 dagen hierna kreeg het dier een subcutane injectie op dezelfde plaats met 0.3 cM.^{3} van den bovengenoemden, ingedampten glycerinebouillon. Het reageerde hierop met de volgende verschijnselen:

Direct na de injectie is het dier wat onrustig en likt de

injectieplaats. Na 10 minuten zit het dier in elkaar gedoken in een hoek van de kooi, de haren staan overeind en het eet niet. Na $1^1/_2$ uur is de toestand dezelfde, doch nu begint het dier weer wat te eten. Na $2^1/_2$ uur, toestand dezelfde. Na $3^1/_2$ uur beginnen de verschijnselen minder te worden; het dier eet meer met graagte en het beweegt zich levendiger. De haren staan niet meer overeind. Na 4 uur zijn er geen duidelijke symptomen van ziek zijn overgebleven.

Cavia II, 300 G. en *Cavia III*, 310 G. waren beiden op dezelfde wijze voorbehandeld met twee subcutane injecties met Tuberculinum Kochii, aan de binnenvlakte der rechter dij.

1^0. Injectie 47 dagen geleden, elk 0.5 cM.^{3}

2^0. „ 17 „ „ „ 0.3 cM.^{3}

Na de 1e injectie waren zij niet ziek geworden, na de 2e injectie *wel*. Thans kregen zij elk 0.3 cM.^{3} van den ingedampten glycerinebouillon subcutaan aan de rechter dij.

De verschijnselen, welke zij vertoonden, waren dezelfde als die van Cavia I en 4 uur na de injectie waren ook bij deze dieren de symptomen verdwenen. Zij waren veel korter ziek, dan na de 2e injectie met tuberculine en de verschijnselen waren ook minder duidelijk.

Cavia No. 677, Gew. 400 G. Geënt 25/8 '23 met tuberculeus urinesediment. In de rechter lies waren harde lymphekliereren. Er was een absces aan de binnenvlakte der r. dij.

Het dier werd subcutaan aan de linker dij ingespoten met 0.4 cM.^{3} van den ingedampten glycerinebouillon.

Direct na de injectie is het wat onrustig, dan gaat het dier stil in een hoek zitten; de haren staan overeind. Het eet niet. Na $1^1/_2$ uur is de toestand dezelfde, doch nu begint het dier wat te eten. $2^1/_2$ uur na de injectie is de toestand duidelijk beter en eet het dier weer met graagte.

Cavia No. 425, Gew. 300 G. Geënt 22/8 '23. Tuberculeus. Sterk gezwollen halsklieren na een infectie via het rechteroog met Stam 69 Mensch.

47 dagen geleden subcutaan aan de rechter dij ingespoten met 0.05 cM.^{3} oude tuberculine.

Het dier was na deze injectie duidelijk ziek geworden. Thans werd het ingespoten met 0.3 cM.^{3} ingedampten glycerinebouillon. Na de injectie vertoonde deze cavia dezelfde ziekteverschijnselen als No. 677. Het eenige verschil was, dat de verschijnselen wat langer duurden. $3^1/_2$ uur na de injectie waren zij echter ook hier nagenoeg verdwenen.

Contrôle-cavia A, Gew. 300 G. Niet voorbehandeld.

Subcutaan r. dij ingespoten met 0.3 cM.^{3} ingedampten glycerinebouillon. De eerste tien minuten na de injectie zit het dier wat stil en staan de haren wat overeind, doch het herstelt zich binnen $^1/_2$ uur en is dan in zijn gedragingen niet te onderscheiden van de niet ingespoten contrôle-cavia B.

Contrôle-cavia B, was een normaal dier, dat niet werd ingespoten.

Temperatuursverloop na de injectie. Temperatuur in °C.

Cavia No.	Hoogste temperatuur vóór de injec. in °C.	Temp. vlak vóór de injectie.	Uren na de injectie.		
			2	4	8
I	39.6	39.1	40.2	39.8	39
II	39.5	39	39.4	39.9	40
III	39.3	38.9	40	39.5	39.3
677	39.7	39.5	39.7	39.6	39.6
425	39.6	39.1	40.1	40.6	40.2
A	39.6	39.5	41	40	40.1
B	39.4	39	39.2	39.5	39.4

Uit deze temperaturen waren geen betrouwbare resultaten af te leiden.

4. DE WERKING VAN TUBERCULINUM KOCHII OP DE OVERLEVENDE UTERUSHOORNEN VAN DE CAVIA.

Onder de verschillende verschijnselen, welke men waarneemt bij den anaphylactischen shock, zijn er enkele, zooals de

bronchospasmus, de verhoogde darmperistaltiek en de veranderingen in de bloedsdrukking, welke uitingen zijn van een kramptoestand der gladde spiervezels in de bronchi, den darm en de bloedvaten.

Dat locale prikkeling de oorzaak is van deze kramp werd bewezen door Auer en Lewis [1]), die ruggemerg en medulla oblongata bij dieren vernietigden en ook dan nog, de bronchospasmus zagen optreden.

Een systematisch onderzoek aangaande deze kwestie werd ingesteld door Schultz [2]), die in 1910 begon met de contracties van gladde spiervezels, afkomstig uit verschillende organen, te registreeren met behulp van een kymographion. Wanneer deze gladde spieren genomen werden van een dier, dat b.v. tegen paardenserum was gesensibiliseerd, dan reageerden zij met een sterkere contractie op aanraking met dit serum, dan wanneer zij van niet voorbehandelde dieren afkomstig waren, en hij beschouwde deze proef als " . . . the first direct proof of cytological sensitization".

De uitkomsten van Schulz l.c. werden bevestigd en uitgebreid door Dale [3]), aan wien het reeds opgevallen was, dat de uteri van caviae, welke gediend hadden om antitoxinen in paardenserum te standaardiseeren, veel gevoeliger waren voor dit serum dan die van andere.

Een versch serum werkt op zichzelf reeds prikkelend op normaal glad spierweefsel, doch volgens Dale l.c. is het typi-

---

[1]) Auer and Lewis. Acute anaphylactic death in guinea-pigs. Its cause and possible prevention; a preliminary note. Journ. of Amer. Med. Ass. 1909. LIII, p. 458.

[2]) W. H. Schultz. Physiological studies in anaphylaxis.

I. The reaction of the smooth muscle of the guinea-pig sensitized with horse-serum.

II. Reaction of smooth muscle from guinea-pigs rendered tolerant to large doses of serum. Journ. of Pharm. and Exp. Ther. Vol. I 1909, 1910, p. 549, Vol. II 1910—1911, p. 221.

W. H. Schultz. Reaction of smooth muscle from various organs of different animals to proteins. Hyg. Lab. Bull. No. 80, 1912.

[3]) H. H. Dale. The anaphylactic reaction of plain muscle in the Guinea-pig. Journ. of Phar. and Exp. Ther. Vol. IV, 1912—1913, p. 167.

sche van den anaphylactischen toestand, dat hierbij reeds reactie optreedt bij contact met uiterst geringe concentraties (> 1 : 100.000) van het serum, wat bij normaal weefsel niet het geval is.

Een ander typisch verschijnsel is de desensibilisatie, welke optreedt, wanneer contractie heeft plaats gevonden onder invloed van het serum, hetgeen overeenkomt met den toestand van antianaphylaxie.

Bovengenoemde resultaten werden bevestigd door Friedberger [1]), Kumegai [2]) en Nathorff [3]), welke laatste zijn uitkomsten neerlegde in een proefschrift.

Aan Massini [4]) gelukte het echter niet, om met deze methode een actieve anaphylaxie van den darm van een tuberculeus dier, tegenover tuberculine aan te toonen, en evenmin een passieve bij een cavia, die hij had ingespoten met het bloedserum van een aan dubbelzijdige niertuberculose lijdende patiente.

Een jaar later verscheen een publicatie van Weil [5]), waarin deze zegt, dat de uterus van een tuberculeuze cavia *in een bepaald stadium* der ziekte *dikwijls* een reactie op tuberculine vertoont in doses, die geen effect hebben op een normalen uterus.

Hij vond, dat 0.001 cM.^{3} Tuberculinum Kochii soms een duidelijke contractie gaf van den uterus van een cavia, welke

---

[1]) E. Friedberger und T. Kumegai. Beiträge zur Wirkung von Eiweiszgiften auf isolierte Organe. Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. XXII, 1914. S. 269.

[2]) T. Kumegai. Weitere Beiträge zur Wirkung von Eiweiszgiften auf isolierte Organe. Ebenda S. 306.

[3]) R. Nathorff. Versuche am überlebenden Uterus des Anaphylactischen Meerschweinchen. Inaug. Diss. Berlin, 1914.

[4]) R. Massini. Ueber die anaphylactische Reaktion des Meerschweinchendarmes Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. XXV, 1916, S. 179.
R. Massini. Weitere Untersuchungen am anaphylactischen Meerschw. darmes. (Doppelimmunisierungen) Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. XXVII, 1918, S. 213.

[5]) B. Weil. The immune reaktion to Tuberculous Infection. Journ, of Amer. Med. Assn. 1917, I, p. 972.

9 weken te voren met tuberculeus sputum was geënt, terwijl 0.3 cM.^{3} van dezelfde tuberculine geen effect had op een normalen uterus. Een normale uterus reageert volgens hem practisch nooit op doses tuberculine, kleiner dan 0.1 cM.^{3}. Hij geeft echter niet nauwkeurig op, wat de inhoud is van de vaten met vloeistof, waarin de uteri waren opgehangen.

Zinsser [1]) verkreeg bij caviae, 9—10 dagen na de infectie met tuberkelbacillen, positieve huidreacties, terwijl de uteri dezer dieren na dien tijd nog niet gevoelig waren voor tuberculine, of tuberkelbacilextracten. De dieren, die hij echter 3 weken na de enting onderzocht, vertoonden zoowel een positieve huidreactie als een krachtige uteruscontractie.

De meeste uterusreacties deed hij met een extract uit tuberkelbacillen, omdat hij vond, dat bij tuberculine de grens tusschen de niet specifieke werking op den normale uterus en de specifieke werking op den tuberculeuzen, niet scherp genoeg was. Hij was volkomen tevreden over deze methode en zegt niets van inconstante resultaten, zooals Weil l.c doet, wat waarschijnlijk moet worden toegeschreven aan het feit, dat Zinsser voornamelijk met tuberkelbacillenextract werkte, terwijl Weil alleen tuberculinum Kochii gebruikte.

Dietrich en Klopstock [2]) zagen generlei contracties optreden, wanneer zij de uteri van tuberculeuze caviae in aanraking brachten met een 1 % oplossing van tuberculinum Kochii in de physiologische vloeisfof, welke de spier omspoelde, doch kregen krachtige contracties met deze uteri, wanneer zij inplaats hiervan een eiwitrijk extract van tuberkulbacillen toevoegden, tot een concentratie van 0.4—1 : 10 000.

Bij deze proeven met de overlevende uteri van caviae, wordt door alle onderzoekers met nadruk gewezen op het feit, dat alleen betrouwbare resultaten verkregen worden,

[1]) H. Zinsser. Studies on the tuberculin reaction and on specific Hypersensitiveness, in bacterial infection. Journ. of Exp. Med. Vol. 34, 1921, p. 495.

[2]) Dietrich und Klopstock. Tuberkulinüberempf. und anaphylaxie. Klin. Woch. 23 April 1923, S. 780.

wanneer men de uteri van jonge, virginale caviae, voor de proeven gebruikt.

De uteri van oudere dieren en vooral van die, welke zwanger geweest zijn, kan men niet gebruiken, omdat deze reeds spontaan contracties vertoonen.

Techniek.

Bij de proeven met de geïsoleerden, overlevenden uterus van de cavia, volgde ik de techniek, zooals die in Utrecht en Leiden wordt toegepast bij het ijken van secale-praeparaten (Storm v. Leeuwen [1]), welke methode overeenkomt met die van Dale en Laidlaw [2]) voor het standaardiseeren van pituitrine.

Bij deze proeven worden de uterushoornen van jonge, virginale caviae (gewicht der dieren ± 300 G.) uit het lichaam genomen en zoodanig in een daarvoor ingericht toestel bevestigd, dat de contracties, die zij uitvoeren onder invloed van bepaalde stoffen, kunnen worden geregistreerd met behulp van een kymographion.

Men doodt het dier door nekslag; nadat de buikholte geopend is, pakt men het corpus uteri met een pincet vast, knipt de beide uterushoornen los van de ligamenta lata en neemt dan den geheelen uterus uit het lichaam. De hoornen worden nu van het corpus uteri afgeknipt en in een speciaal voor dit doel geschikte, physiologische voedingsvloeistof v. Tyrode [3]) gedompeld, waarin zij zich direct contraheeren.

De te gebruiken uterushoorn wordt dan in een met „Tyrodevloeistof" gevuld glazen vat, van 75 cM.^{3} inhoud bevestigd,

[1]) Storm van Leeuwen, W. Physiologische Wertbestimmung von Giften und Giftkombinationen an Warmblütern und deren Organen. in: Abderhalden, Handbch der biol. Arb. Meth. Abt. IV, Teil. 7, S. 929.

[2]) Dale H. H. and Laidlaw P. P. A Method of Standardising pituitary (infundibular) extracts. Journ. of Pharm. and Exp. Ther. Vol. IV, 1912—1913, p. 75.

[3]) Tyrode, M. V. The Mode of action of some purgative salts. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie. Vol. XX, 1910, p. 205.

Het ondereinde van de spier zit vast aan den bodem van het vat, terwijl aan het boveneinde een draad is bevestigd, welke een hefboom in beweging brengt, wanneer de hoorn contracties uitvoert. Het glazen vat is geplaatst in een waterbad van 38° C. en door een zijbuisje wordt voortdurend een zuurstofstroom door de vloeistof in het vat geperst.

Door de verschillende manupulaties, hoe voorzichtig ook uitgevoerd, heeft de uterushoorn zich maximaal gecontraheerd en moet eerst weer volkomen verslappen, voordat men met de proef kan beginnen. Door een klein gewicht aan den hefboom te hangen, gaat dit „rekken" vrij vlug.

De „Tyrode-vloeistof" kan niet lang bewaard worden zonder dat ze bederft en daarom houdt men drie oplossingen A, B en C in voorraad, die elk op zich zelf bewaard, niet zoo spoedig bederven. Door menging en verdunning van deze drie vloeistoffen, krijgt men de „Tyrode-vloeistof", welke dus op eenvoudige manier, vóór elke proef, versch bereid kan worden.

De „Tyrode-vloeistof" bevat de verschillende zouten, welke in het bloed voorkomen, en glucose in een verhouding, die door Tyrode experimenteel als de meest gunstige werd vastgesteld om de peristaltiek van den darm te onderhouden. Bij de proef wordt zij op een temperatuur van 38° C. gehouden en verzadigd met zuurstof.

Samenstelling:

A.	$NaCl$	280 G.	oplossen in 1050 G. in glas gedestilleerd water.
	KCl	7 G.	
	$CaCl_2$	7 G. (watervrij)	
	$MgCl_2$	3.5 G. („)	
	glucose	35	

B. $Na\,H_2\,PO_4$ 0.5 G. in 0.300 L. water (in glas gedestilleerd)
C. $Na\,H\,CO_3$ 10 G. in 0.300 L. „ („ „ „)

Wanneer men nu bij 900 cM.^{3} water, achtereenvolgens 30 cM.^{3} van A, 30 cM.^{3} van B en 30 cM.^{3} van C giet en dan aanvult met water tot 1 L., heeft men de juiste samenstelling der „Tyrode-vloeistof".

Aangezien de prikkelbaarheid der uterushoornen van verschillende individuen zeer kan uiteen loopen, is het noodzakelijk om eerst de gevoeligheid van deze hoornen ten opzichte van een *bekende* stof te bepalen, voordat men overgaat tot het nagaan van de gevoeligheid tegenover de te onderzoeken stof.

Als bekende stof gebruikte ik histamine (β-imidazolylaethylamine), onder invloed waarvan de hoorn zich krachtig contraheert. Deze stof beschadigt de spier niet en door uitwasschen keert deze weer tot den normalen toestand terug.

Men gaat nu als volgt te werk:

Ten eerste bepaalt men de gevoeligheid der volkomen tot rust gekomen spier, tegenover histamine. Daarna ververscht men de vloeistof in het vat en wacht 10—15 min., zoodat de spier gelegenheid heeft om zich volkomen te herstellen. Nu druppelt men de te onderzoeken stof toe en gaat den invloed hiervan na op de spier. Dan wordt de vloeistof weer ververscht en na 10—15 min. bepaalt men opnieuw de gevoeligheid tegenover histamine, om te controleeren of de prikkelbaarheid niet veranderd is.

Bij deze bepalingen druppelt men een nauwkeurig bekende hoeveelheid van de stoffen in de vloeistof, die de spier omspoelt en door de stroomingen welke hierin ontstaan, tengevolge van de er doorheen borrelende zuurstofbelletjes, komt de menging snel tot stand.

Op deze wijze onderzocht ik de werking van Tuberculinum Kochii:

1°. op de uteri van normale caviae;

2°. op de uteri van tuberculeuze caviae;

3°. op de uteri van met tuberculine voorbehandelde caviae.

4°. Ter contrôle der methode werd bovendien de werking van serum nagegaan op den uterus van een met serum voorbehandelde cavia.

a. Werking van Tuberculinum Kochii op de uterushoornen van normale caviae.

Bij de sectie werden bij deze caviae geen afwijkingen in de organen gevonden.

T. K. = Tuberculinum Kochii (No. 43). Hist. = histamine.

		reactie van de spier.	*histaminewerking na de T. K.*
II. *Cavia* 320 G.			
Hoorn A.	0.01 mgr. Hist.	kleine contractie	
	0.05 cM³. T. K.	geen „	
	0.01 mgr. Hist.	zeer sterke „	versterkt
Hoorn B.	0.01 mgr. Hist.	kleine „	
	0.05 cM.³ glyc. bouillon *	geen „	
	0.01 mgr. Hist.	zeer sterke „	versterkt
III. *Cavia* 310 G.			
Hoorn A.	0.02 mg. Hist.	kleine „	
	0.1 cM.³ T. K. 1 $^0/_{00}$ opl.	geen „	
	0.02 mgr. Hist.	zeer sterke „	versterkt
Hoorn B.	0.02 mgr. Hist.	kleine „	
	0.1 cM.³ glyc. bouillon 1 $^0/_{00}$	geen „	
	0.02 mgr. Hist.	zeer sterke „	versterkt
IV. *Cavia* 280 G.			
Hoorn A.	0.02 mgr. Hist.	geringe „	
	0.1 cM³. T. K. 1 $^0/_{00}$	geen „	
	0.2 „ „ „	„ „	
	0.4 „ „ „	„ „	
	0.02 mgr. Hist.	geringe „	
	0.05 „ „	„ „	
Hoorn B.	0.02 „ „	„ „	
	0.1 cM.² bouillon 1 $^0/_{00}$	geen „	
	0.2 „ „	„ „	
	0.4 „ „	„ „	
	0.02 mgr. Hist.	geringe „	
	0.05 „ „	„ „	

Bij deze cavia de hoornen van uterus na de t voeging der te derzoeken stof meer goed p kelbaar voor h zoodat de re taten onbetro baar zijn.

* Deze glycerine-bouillon was op $^1/_{10}$ van het oorspr. vol. ingedampt en bevatte dus alle bestanddeelen van oude tuberculine, behalve de producten van den tuberkelbacillus.

		reactie van de spier	*histaminewerking, na de T.K.*
	V. *Cavia* 320 G.		
Hoorn A.	0.01 mgr. Hist.	kleine contractie	
	0.1 cM.³ T. K. 1 $^0/_{00}$	geen „	
	0.01 mgr. Hist.	sterke „	versterkt
	0.1 c.M.³ T. K. 1 $^0/_0$	geen „	
	0.3 „ „ „	„ „	
	0.01 mg. Hist.	sterke „	versterkt
Hoorn B.	0.01 mgr. Hist.	kleine „	
	0.1 cM.³ 10 $^0/_0$ norm. runderser.	geen „	
	0.01 mgr. Hist.	sterke „	versterkt
	1 cM.³ 10 $^0/_0$ norm. runderser.	geen „	
	0.01 mgr. Hist.	sterke „	versterkt
	XIII. *Cavia* 270 G.		
Hoorn A.	0.01 mgr. Hist.	kleine „	
	0.1 cM.³ T. K. onverdund	geen „	
	0.01 mgr. Hist.	sterke „	versterkt
Hoorn B.	0.01 mgr. Hist.	kleine „	
	0.2 cM.³ T. K. onverdund	geen „	
	0.01 mgr. Hist.	sterke „	versterkt
	XVIII. *Cavia* 300 G.		
Hoorn A.	0.01 mgr. Hist.	middelst. contractie	
	0.02 cM.³ T. K. onverdund	geen „	
	0.1 „ „ „ „	geringe „	
	0.2 „ „ „ „	„ „	
	0.3 „ „ „ „	middelst. „	
	0.3 „ „ „ „	„ „	
	0.01 mgr. Hist.	zeer sterke „	versterkt
Hoorn B.	0.01 „ „	middelst. „	
	0.02 cM.³ T. K. onverdund	geen „	
	0.1 „ „ „ „	geringe „	
	0.2 „ „ „ „	kleine „	
	0.3 „ „ „ „	middelst. „	
	0.2 „ „ „ „	kleine „	
	0.01 mgr. Hist.	zeer sterke „	versterkt

Conclusies: Tuberculinum Kochii kan een overlevenden, geïsoleerden uterushoorn van een normale cavia, tot contractie prikkelen.

Hiervoor is ten minste een concentratie noodig van 1 : 750. Bij sterker verdunning der T. K. treedt geen contractie op.

Door voorafgaande toediening van T. K. (zonder dat hierop een contractie behoeft te volgen), wordt de werking van histamine op de spier versterkt. Zeer geringe concentraties oefenen deze versterkende werking reeds uit (0.1 cM.³ van een 1 $^{0}/_{00}$ opl. van T. K. op 75 cM.³ vloeistof, dus concentr. $\frac{1}{750\,000}$). Hetzelfde kan men bereiken, door in plaats van T. K., een zelfde hoeveelheid, op $^{1}/_{10}$ vol. ingedampten glycerinebouillon te nemen.

Normaal runderserum in de concentratie $\frac{1}{750}$, brengt de normale uterushoorn niet tot contractie. Een concentratie van $\frac{1}{7500}$ versterkt de werking van histamine.

Door de spier uit te wasschen met Tyrodevloeistoef, wordt de versterking niet opgeheven.

b. De werking van Tuberculinum Kochii op de uterushoornen van tuberculeuze caviae.

Bij de sectie werden bij al deze dieren tuberculeuze veranderingen in de organen gevonden.

T. K. = Tuberculinum Kochii (No. 43) Hist. = histamine.

VII. *Cavia* 293. 300 G.		*reactie van de spier*		*histaminewerking na de T.K.*
Hoorn A.	0.005 mgr. Hist.	kleine	contractie	
	0.001 cM.³ T. K.	geen	„	
	0.005 mgr. Hist.	kleine	„	niet versterkt
	0.002 cM.³ T. K.	geen	„	
	0.005 mgr. Hist.	kleine	„	niet versterkt
	0.1 cM.³ T. K.	zeer geringe	„	
	0.005 mgr. Hist.	zeer sterke	„	versterkt
Hoorn B.	0.005 „ „	kleine	„	
	0.001 cM.³ T. K.	geen	„	
	0.005 mgr. Hist.	kleine	„	niet versterkt

		reactie van de spier histaminewerking, na de T. K.		
VII. *Cavia* 293.				
Hoorn B.	0.002 cM.³ T. K.	geen	contractie	
	0.005 mgr. Hist.	kleine	,,	niet versterkt
	0.003 cM.³ T. K.	geen	,,	
	0.005 mgr. Hist.	kleine	,,	niet versterkt
	0.1 cM.³ T. K.	geen	,,	
	0.005 mgr. Hist.	zeer sterke	,,	versterkt
IX. *Cavia* 472 310 G.				
Hoorn A.	0.005 mgr. Hist.	kleine	,,	
	0.001 cM.³ T. K.	geen	,,	
	0.005 mgr. Hist.	kleine	,,	niet versterkt
	0.002 cM.³ T. K.	geen	,,	
	0.005 mgr. Hist.	kleine	,,	niet versterkt
	0.1 cM.³ T. K.	geen	,,	
	0.005 mgr. Hist.	sterke	,,	versterkt
Hoorn B.	0.005 ,, ,,	geringe	,,	
	0.001 cM.³ T. K.	geen	,,	
	0.005 mgr. Hist.	geringe	,,	niet versterkt
	0.002 cM.³ T. K.	geen	,,	
	0.005 mgr. Hist.	geringe	,,	,, ,,
	0.003 cM.³ T. K.	geen	,,	
	0.005 mgr. Hist.	geringe	,,	,, ,,
	0.01 cM.³ T. K.	geen	,,	
	0.1 ,, ,,	,,	,,	
	0.005 mgr. Hist.	sterke	,,	versterkt
XI. *Cavia* 511 320 G.				
Hoorn A.	0.1 cM.³ T. K.	kleine	contractie	
	0.2 cM.³ T. K.	middelsterke	,,	
	0.01 mgr. Hist.	zeer sterke	,,	
Hoorn B.	0.1 cM.³ T. K.	kleine	,,	
	0.2 ,, ,,	kleine	,,	
	0.01 mgr. Hist.	zeer sterke	,,	
XIV. *Cavia* 545 320 G.				
Hoorn A.	0.01 mgr. Hist.	kleine	contractie	
	0.2 cM.³ T. K. (No. 39)	,,	,,	

Hier is geen histamine vooraf gegeven, om na te gaan, of dit ook invloed heeft op de reactie. De uterushoornen reageeren wel op 0.1 cM.³ T.K., doch een normale uterushoorn doet dit ook wel.

		reactie van de spier	*histaminewerking na de T. K.*
Hoorn A.	0.3 cM.³ T. K. (No. 39)	middelst. contractie	
	0.3 „ „	„ „	
	0.01 mgr. Hist.	zeer sterke „	versterkt
Hoorn B.	0.01 „ „	kleine „	
	0.2 cM.³ T. K.	geringe „	
	0.3 „ „	kleine „	
	0.3 „ „	„ „	
	0.01 mgr. Hist.	zeer sterke „	versterkt
	XVII. *Cavia* 554 320 G.		
Hoorn A.	0.01 mgr. Hist.	middelsterke „	
	0.02 cM.³ T. K.	geen „	
	0.2 „ „ „	sterke „	
	0.2 „ „ „	„ „	
	0.01 mgr. Hist.	zeer sterke „	versterkt
Hoorn B.	0.01 „ „	kleine „	
	0.02 cM.³ T. K.	geen „	
	0.1 „ „ „	geringe „	
	0.2 „ „ „	kleine „	
	0.3 „ „ „	sterke „	
	0.01 mgr. Hist.	zeer sterke „	versterkt
	1 cM.³ normaal paardenserum	geen „	
	XIX. *Cavia* 533 420 G.		
Hoorn A.	0.01 mgr. Hist.	kleine „	
	0.02 cM.³ T. K.	geen „	
	0.1 „ „ „	„ „	
	0.2 „ „ „	kleine „	
	0.3 „ „ „	middelsterke „	
	0.3 „ „ „	„ „	
	0.01 mgr. Hist.	zeer sterke „	versterkt
Hoorn B.	0.01 mgr. Hist.	middelst. „	
	0.02 cM³. T. K.	geen „	
	0.1 „ „	„ „	
	0.2 „ „	kleine „	
	0.3 „ „	sterke „	

		reactie van de spier	*histaminewerking, na de T. K,*
Hoorn B.	0.3 cM.³ T. K.	sterke contractie	
	0.01 mgr. Hist.	zeer sterke „	versterkt
	XX. *Cavia* 524 430 G.		
Hoorn A.	is hyperaemisch en blijft steeds gecontraheerd. Onbruikbaar voor de proef.		
Hoorn B.	0.01 mgr. Hist.	sterke contractie	
	0.02 cM.³ T. K.	geen „	
	0.1 „ „	geringe, onregelmatige „	
	0.2 „ „	langzame, middelsterke „	
	0.2 „ „	„ „	
	0.3 „ „	zeer sterke „ *	
	0.01 mgr.	zeer sterke „	versterkt

* Het duurt ruim ½ uur, voordat de hoorn weer volkomen verslapt is.

Conclusies. De overlevende, geïsoleerde uterushoornen van deze tuberculeuze caviae, reageerden op geheel dezelfde wijze op Tuberculinum Kochii, als die van normale caviae. Ook hier begonnen pas contracties op te treden, wanneer de concentratie van de tuberculine in de vloeistof ten minste $\frac{1}{750}$ bedroeg en ook hier was de werking van de histamine, na voorafgaande toediening van de T. K., versterkt.

Ofschoon de gevoeligheid der spier voor histamine grooter wordt, blijft die voor de tuberculine dezelfde, wat blijkt, wanneer men eenige malen achtereen dezelfde hoeveelheid ervan toedruppelt. De contracties blijven dan precies even sterk.

Er treedt hier geen desensibilisatie op voor tuberculine na de reactie op deze stof, en dit is een verschil met hetgeen men waarneemt bij de „anaphylactische" uterusreactie.

c. Werking van Tuberculinum Kochii op de uteri van caviae, welke waren voorbehandeld met tuberculine.

Cavia 499 werd op 27/6 '23 intraveneus ingespoten met 5 cM.^{3} van een 10 % opl. van Tuberculinum Kochii No. 43 in physiol. keukenzoutopl. Het dier vertoonde geen bijzondere verschijnselen en genas volkomen. Op 31/7 '23, werd deze cavia gedood door nekslag, de uterushoornen werden uit het lichaam genomen en onderzocht. Bij de sectie werden geen afwijkingen in de organen gevonden.

		reactie van de spier.		
XII. *Cavia* 499 240 G.				
Hoorn A.	0.1 cM.^{3} T. K. No. 43	geen	contractie	
	0.2 „ „	geringe	„	
	0.01 mgr. Hist.	sterke	„	Deze hoornen reageeren op 0.2 cM.^{3} T. K. Een normale uterushoorn doet dit echter ook.
Hoorn B.	0.1 cM.^{3} T. K.	geen	„	
	0.2 „ „	middelsterke	„	
	0.01 mgr. Hist.	sterke	„	

Cavia 450 werd op 14/6 '23 subcutaan aan de binnenvlakte der rechterdij, ingespoten met 1 cM.^{3} Tuberculinum Kochii No. 43. Er ontstond een kleine huidnecrose op de injectieplaats, doch het dier bleef verder volkomen gezond.

Op 5/7 '23 werd het dier gedood door nekslag en de uterushoornen werden daarna onderzocht. Bij de sectie werden geen afwijkingen in de organen gevonden.

		reactie van de spier.	*histaminewerking, na de T. K.*	
VIII. *Cavia* 450 340 G.				
Hoorn A.	Hyperaemisch; vertoonde zeer inconstante, onregelmatige contracties. Onbruikbaar voor de proef.			
Hoorn B.	0.01 mgr. Hist.	middelsterke	contractie	
	0.005 „ „	kleine	„	
	0.001 cM.^{3} T. K. No. 43	geen	„	
	0.005 mgr. Hist.	kleine	„	niet versterkt

		reactie van de spier.		*histaminewerking na de T. K.*
Hoorn B.	0.002 cM.³ T. K.	geen	contractie	
	0.005 mgr. Hist.	middelsterke	„	versterkt
	0.003 cM.³ T. K.	geen	„	
	0.005 mgr. Hist.	zeer sterke	„	versterkt.

Conclusie. Door een enkele subcutane of intraveneuze voorbehandeling 30—34 dagen te voren, werd de gevoeligheid der uterushoornen van deze caviae, tegenover Tuberculinum Kochii, *niet* veranderd.

d. Contrôleproef met Serum.

Cavia No. 674. Gewicht 250 G., werd subcutaan aan de binnenvlakte der rechterdij ingespoten met 0.1 cM.³ normaal paardenserum. Drie weken hierna werd de uterus van het dier door operatie, onder lichte aethernarcose, uit het lichaam genomen. De uterus werd in Tyrode-vloeistof gedompeld en zoo in de ijskast bewaard tot den volgenden dag.

Twee uur na de operatie, was het dier weer wat opgeknapt van de narcose en dronk het met graagte wat melk. Nu werd de vena jugularis blootgelegd en 0.5 cM.³ normaal (3 × 24 uur oud) paardenserum, intraveneus ingespoten.

Enkele minuten na de injectie is het dier erg onrustig, het loopt heen en weer, heeft diarrhoea en krabt zich heftig.

Tien minuten na de injectie vertoont het dier nog enkele kleine schokjes door het lichaam, doch duidelijke krampen had het niet.

Spoedig daarna waren al deze verschijnselen verdwenen en het dier bleef in leven. Ofschoon er geen duidelijke „*shock*" geweest was, beschouwde ik de bovengenoemde symptomen toch als anaphylactische verschijnselen. Het dier was dus gevoelig tegenover paardenserum.

Den volgenden dag, werden de uterushoornen onderzocht op gevoeligheid tegenover paardenserum. Dit serum was drie dagen oud en er werd een 10% oplossing van gemaakt, in Tyrode-vloeistof.

Cavia No. 674 270 G.		*reactie van de spier*	*histaminewerking, na het serum.*
Hoorn A.	0.01 mgr. Hist.	middelsterke contratie	
	0.1 cM.^{3} paardenserum 10%	geen ,,	
	0.5 cM.^{3} ,, ,,	sterke ,,	
	0.5 cM.^{3} ,, onverdund	geen ,,	
	0.01 mgr. Hist.	zeer sterke ,,	versterkt
Hoorn B.	0.1 cM.^{3} paardenserum 10%	geen *) ,,	
	0.5 ,, ,, ,,	sterke ,,	
	0.5 ,, ,, onverdund	geen ,,	
	0.01 mgr. Hist.	zeer sterke ,,	

*) Hier werd geen histamine vooraf gegeven, om te zien, of dit ook verschil maakte, op de reactie der spier op paardenserum.

Beide hoornen reageerden op *0.05 cM.*^{3} paardenserum, dus op een concentratie van $\frac{1}{1500}$, met een sterke contractie, terwijl een tweede toediening van 0.5 cM.^{3} (dus een concentratie $\frac{1}{150}$) geen contractie meer opwekte. De spier was dus door de eerste serumtoediening, ongevoelig geworden voor de daarop volgende groote dosis.

Het verschijnsel van ,,desensibilisatie'' was hier dus duidelijk aan te toonen. De contractie welke volgde op 0.05 cM.^{3} paardenserum vat ik op als een uiting van specifieke gevoeligheid van de spier tegenover het serum.

HOOFDSTUK IV.

Algemeen overzicht der verkregen resultaten en gevolgtrekkingen.

De bedoeling was, in verband met het nog steeds niet opgeloste vraagstuk der tuberculine-werking, met name van oude tuberculine van Koch, te trachten na te gaan, of inderdaad daaraan een allergisch, meer bepaaldelijk anaphylactisch karakter was toe te kennen. Daarbij werd dan uitgegaan van het standpunt, dat een anaphylactische reactie niet steeds het karakter van „shock" behoeft te vertoonen, doch ook een meer langzaam beloop kan doen zien. Is de werking van tuberculine op het tuberculeuze wezen, zooals de eerste onderzoekingen van Koch die hebben doen kennen, een allergische, d.w.z. een reactie op tuberculine omdat het reactievermogen door de voorafgegane infectie met tuberkelbacillen is veranderd, en is deze reactie daarom specifiek, dan moet toch eigenlijk wel door voorafgaande behandeling met tuberculine een zoodanige verandering in het behandelde individu kunnen optreden, dat bij een latere behandeling, weder met tuberculine, ook een reactie optreedt, eveneens specifiek, en die lijkt op die, opgewekt bij het tuberculeuze wezen.

Deze kwestie was nu, om te beginnen, liefst te bestudeeren aan caviae, omdat deze zeer gevoelig zijn voor de tuberculeuze infectie, en, eenmaal tuberculeus geworden, zeer gevoelig voor de inspuiting met tuberculine, zelfs zoodanig, dat, ter beproeving van de sterkte der tuberculine, men tuberculeuze Guineesche biggetjes gebruikt. De fatale werking, die de subcutane inspuiting van b.v. $^1/_{1000}$ van het lichaamsgewicht aan tuberculine, bij een tuberculeuze cavia te voorschijn roept, blijkt regelmatig bij de beproeving van de in het Laboratorium voor Vergelijkende Pathologie bereide oude tuberculine.

Echter is de tuberculinewerking, respectievelijk de tuberculine-reactie, niet in alle opzichten bij caviae voor de waarneming zoo geschikt, als dat b.v. bij groote huisdieren het geval is. Bij runderen heeft men in dat opzicht, door de toepassing van de subcutane tuberculinatie als diagnosticum, een zeer uitgebreide ervaring gekregen, welke onwederlegbaar heeft aangetoond, dat bij de nauwkeurig toegepaste tuberculineproef, de na de injectie optredende temperatuursverhoudingen, vergeleken met die in de dagen vóór de injectie, de meest betrouwbare gegevens omtrent het resultaat der tuberculinatie verschaffen.

Bij de cavia valt deze temperatuursreactie als betrouwbaar gegeven grootendeels weg, zooals de ervaringen van anderen, en de gegevens omtrent de temperatuur bij normale dieren, reeds deden vermoeden, en zooals dat dan ook door verschillende van mijn proeven werd bevestigd. Daarom moest bij de caviae vooral de aandacht worden gevestigd, op de zoogenaamde „organische reactie" d. i. het meer of minder ziek worden, zooals men dat duidelijk opmerkt bij de tuberculeuze cavia, die met een meer of minder ernstig ziek worden reageert. Dit laatste feit kon dus wellicht een criterium geven voor de beoordeeling van de bij mijn proefdieren optredende reacties, vooral daar bekend is, dat deze organische reacties bij andere dieren, b.v. runderen, toch ook practisch zeer goed bekend zijn.

Terwijl ik de reactie bij de subcutane injectie van tuberculine wilde nagaan, omdat deze reactie de langst bekende is, en vooral ook bij dieren zulke duidelijke resultaten geeft, kon ik voor de beoordeeling moeilijk gebruik maken van de daarbij eventueel optredende *locale* reacties aan de plaats der subcutane injectie, omdat deze bij caviae moeilijk zijn te beoordeelen, veel moeilijker dan bij grootere dieren. Ik bleef dus in dit opzicht op de organische reactie aangewezen.

Van de toepassing van bepaalde locale tuberculine-injecties, b.v. de intracutane volgens Römer, wilde ik met het oog op het bovenstaande geen gebruik maken, en het zou het onderzoek ook te uitgebreid hebben gemaakt. De bedoeling was

na te gaan, of de cavia, door voorbehandeling met oude tuberculine, gevoelig (allergisch) was te maken tegen een latere, voornamelijk subcutane, reïnjectie en, indien dit niet het geval was, te onderzoeken, in welk stadium der tuberculine-bereiding, dus vanaf de cultuur op 4 % glycerine-bouillon tot het ingedampte en door papier Chardin gefiltreerde product (= oude tuberculine), het antigene karakter verloren ging.

Zooals uit de medegedeelde proefnemingen is af te leiden, heeft het onderzoek tot vrij duidelijke positieve resultaten gevoerd, in dien zin, dat inderdaad caviae door voorbehandeling met oude tuberculine, *specifiek gevoelig* zijn te maken tegen een reïnjectie met dezelfde stof, terwijl de verschijnselen niet alleen zijn toe te schrijven aan de bouillonbestanddeelen, doch zeer duidelijk vooral ook aan de van den tuberkelbacillus afkomstige bestanddeelen.

Deze verschijnselen zijn nader te omschrijven. Gezonde Guineesche biggetjes zijn zeer vlug in de bewegingen, hebben een levendigen eetlust, loopen in het hok heen en weder of richten zich af en toe op de achterpooten op tegen de wanden van de kooi; de haren liggen, zijn glad en glanzend, de oogen staan helder en worden goed geopend gehouden. Het dier beweegt zich gemakkelik, kreunt niet, heeft geen schokkende respiratie en rust vierkant op de pooten.

Zijn de dieren ziek, zooals dat bij mijn proeven werd waargenomen, dan

1° is de eetlust geheel of gedeeltelijk verdwenen;

2° het dier zit stil en is traag in de bewegingen;

3° de haren staan meer of minder overeind, liggen niet glad, zijn dof;

4° het lichaam maakt schokkende of rillende bewegingen;

5° de houding is een gebogene, de kop is gezakt, steunt dikwijls op den bodem of op de voorpooten;

6° bij nadering schrikt het dier even, springt op, doch zit daarna weder stil met schokkend lichaam;

7° dikwijls wordt een steunend geluid waargenomen;

8° het geheele dier, ook bij optillen, is slap, door hypotonie der spieren;

9° de temperatuur is dikwijls veranderd, soms verhoogd, in andere gevallen verlaagd, doch er bestaat geen voldoende regelmatige tegenstelling, tusschen normale en abnormale temperaturen, om hieruit te kunnen concludeeren tot ziekte.

Bij behandeling der dieren met stoffen, waarop zij niet met eigenlijk ziek zijn reageeren, kunnen de bovengenoemde verschijnselen ook in meerdere of mindere mate aanwezig zijn. Meestal is het laatste het geval, doch binnen het uur is het dier weer normaal. Bij reïnjectie, is alleen een langer ziek zijn dan 5 uur op te vatten als *positieve reactie*. Deze ervaring bleek duidelijk uit de reacties, die met tuberculine behandelde caviae op reïnjectie met tuberculine na 14 dagen tot 3 weken (meestal precies 3 weken) vertoonden, in tegenstelling met de verschijnselen na de eerste (sensibiliseerende) tuberculine-injectie, of na de enting met tuberkelbacillen, of wel na de voorbehandeling met tuberculine of tuberkelbacillen en reïnjectie met tot op $^1/_{10}$ van het volumen ingedampte $4^0/_0$ glycerine-bouillon, behandeld op de wijze als glycerine-bouillon-culturen tot tuberculine worden verwerkt. En de positieve reacties, die op deze wijze optraden, waren zeker niet te scheiden van die, welke tuberculeuze caviae op tuberculine vertoonen, vooral wanneer voor de tuberculine-injectie een kleine dosis tuberculine wordt gebezigd.

Een overzicht van verschillende proefnemingen, met vermelding van de reactie — of +, naar gelang de ziekte-verschijnselen na 5 uren (5 uren na de injectie) al dan niet verdwenen waren, geeft de tabel ter toelichting van de reacties, waarin bovendien weder zijn vermeld de reacties verkregen met tuberculine-reïnjecties bij de caviae, die met de producten uit de verschillende phasen der tuberculine-bereiding waren voorbehandeld. Ongelukkigerwijs zijn drie daarin vermelde biggetjes, n.l. Nos. 22, 23 en 24, na 4 uur van observatie niet langer nauwkeurig nagegaan, zoodat de daarbij optredende reacties als twijfelachtig (?) moesten worden vermeld, wat is te betreuren, omdat het hier één cavia betrof, voorbehandeld

met de laatste phase van de tuberculine-indamping en 2 caviae voorbehandeld met tuberculine.

Dat was in het begin van het onderzoek, toen nog geen juist inzicht in den observatie-tijd was verkregen. Deze proeven zijn echter, wat de voorbehandeling met tuberculine betreft, door latere aangevuld, n.l. de caviae No. 28, 30, 31, 40, 46, waarbij duidelijk werd gevonden, dat op voorbehandeling met tuberculine bij reïnjectie een positieve reactie optreedt. Dat verder de laatste phase in de tuberculine-bereiding ($^1/_{10}$ volumen) wel degelijk sensibiliseert, volgt uit No. 21 bij intraveneuze reïnjectie.

Dat eveneens overeenstemming is te brengen tusschen de verschijnselen, die tuberculeuze caviae vertoonen na tuberculine, injectie, en die, welke met tuberculine gesensibiliseerde bij reïnjectie vertoonen, bewees b.v. cavia No. 35. De tuberculeuze caviae Nos. 1, 2, 33, 34 ontvingen vrij groote doses tuberculine en succombeerden snel. Cavia No. 35 daarentegen kreeg een kleine dosis, en verhield zich na de injectie met tuberculine als de tuberculine-caviae, d.w.z. werd voorbijgaand ziek met verschijnselen, die langer dan 10 uur duurden.

De caviae 22, 23 en 24 hadden doen zien, dat, alhoewel de tuberculine zelf kan sensibiliseeren, evenals de voorafgaande bereidingsstadia, deze laatste toch wel sterker sensibiliseeren. Bij de caviae No. 3 tot en met 21 waren de reïnjectieverschijnselen van langeren duur, dan bij de caviae in de lijst, die met tuberculine waren voorbehandeld (Nos. 28, 30, 31, 40, 46). Daaruit is af te leiden, dat een grooter gehalte aan doode bacillen, het sensibiliseerend vermogen verhoogt. Deze opvatting werd nog nader bevestigd, door het onderzoek bij de caviae Nos. 36 tot en met 46. De caviae, voorbehandeld met tuberculine, waaraan kunstmatig doode bacillen waren toegevoegd, reageerden allen langer, dan de twee, alleen met tuberculine voorbehandeld (Nos. 40 en 46).

Dit alles wees er dus op, dat het sensibiliseerend vermogen van de tuberculine verband zou houden, met de in de tuberculine voorhanden doode bacillen. De vraag was nu,

of de reïnjectieverschijnselen, wanneer die als positieve reactie waren opgevat, ook aan de in tuberculine nog aanwezige tuberkelbacillenlichamen waren toe te schrijven. CALMETTE heeft de meening uitgesproken, dat een sensibilisatie met oude tuberculine mogelijk is, doch dat men dan te doen heeft met een bijproducten-sensibilisatie; dat zijn in dit geval de glycerine-bouillonbestanddeelen. Tegen die opvatting pleitten reeds de proeven, die hadden aangetoond, dat toevoeging van doode bacillen aan de oude tuberculine, het sensibiliseerend vermogen verhoogt. Dat men echter bij voorbehandeling met tuberculine en reïnjectie met tuberculine een andere reactie krijgt, dan na reïnjectie met als tuberculine ingedampte 4 % glycerine-bouillon, bleek bij de caviae Nos 48, 49 en 50, waarbij de reïnjectie met ingedampten bouillon wel verschijnselen gaf, welke echter na 4 uur waren verdwenen. Dus niet wat wij noemen een positieve reactie.

CALMETTE kan dus gelijk hebben, dat de bouillonbestanddeelen op zichzelf sensibiliseeren bij voorbehandeling met oude tuberculine, doch de tuberculine sensibiliseert tegen een reïnjectie met oude tuberculine duidelijker. In het laatste geval ontstond in het beschreven onderzoek een duidelijke positieve reactie, die door het bacillengehalte der tuberculine *specifiek* mag heeten; de reactie op den ingedampten bouillon was echter negatief en niet specifiek.

Uit de vermelde proeven kan dus *in die gevallen* tot een *specifieke* werking van tuberculine, en tot een specifiek tuberculeus sensibiliseerend vermogen van tuberculine worden besloten, afkomstig van de tuberkelbacillen.

Bovendien schijnt de gevolgde methode, overigens zeer eenvoudig, een voldoende gevoeligheid te bezitten. Ten minste kon het onderzoek aan den overlevenden uterus niet tot dat sensibiliseerend vermogen doen besluiten, terwijl toch een contrôle-proef met serumsensibilisatie wel een positief resultaat, overigens zwak, deed vinden.

Dat in het bovenstaande alleen sprake is van de werking van de oude tuberculine van KOCH, bij de beschreven wijze van aanwending en toepassing, spreekt wel van zelf.

Er kan dus wel geen bezwaar tegen bestaan, uit te spreken, dat in de bovenbedoelde gevallen deze tuberculine:

1°. in staat bleek te zijn te sensibiliseeren;

2°. bij reïnjectie een specifieke, van tuberkelbacillen afkomstige reactie ontvouwde van allergisch, respectievelijk anaphylactisch karakter, toe te schrijven zoo men wil aan tuberkelbacillen-anaphylatoxine.

3°. bij eenmaal voorbehandelen dezen veranderden lichaamstoestand reeds kan doen optreden.

STELLINGEN.

I.

Tuberculinum Kochii is een antigeen.

II.

De afstervingstijd van een micro-organisme is, bij een bepaalde temperatuur, in zeer sterke mate afhankelijk van het milieu, waarin wordt verwarmd.

III.

De koorts bij „ankylostomiasis" moet men opvatten als het gevolg van een secundaire infectie van uit de door de parasieten gemaakte bijtwondjes in den darm.

IV.

Bij de behandeling van diabetes mellitus met insuline is een nauwkeurige regeling van het dieet even dringend noodzakelijk, als bij de toepassing der zuiver diaetetische methoden.

V.

De methode van Brütt, om bij operatie eener ernstige appendicitis de vena ilio-colica te onderbinden, ter voorkoming van pylephlebitis, verdient geen aanbeveling.

VI.

Het is niet bewezen, dat granuloma venereum en ulcus molle serpiginosum, niet identiek zijn.

VII.

Wanneer virulente tuberkelbacillen, op de conjuctiva van een gezond kind komen, dan kan hiervan het gevolg zijn, dat tuberculose der halslymphekliéren (scrofulose) optreedt.

VIII.

De weefselveranderingen bij infecties zijn niet specifiek.

IX.

Ter bestrijding van „lyssa" bij den mensch, moeten in Nederlandsch Oost-Indië alle honden worden uitgeroeid.

X.

Bij de meeste psychosen is het resultaat van het onderzoek volgens Binet-Simon onbetrouwbaar.

XI.

De „positieve „Schwankung" van het schildpaddenhart bij vagusprikkeling, het zoogenaamde „Gaskell-effect", berust op fouten in het experiment.

XII.

Bij climacteriumklachten diene men kalkpraeparaten toe.

XIII.

Bij conjunctivitides met duistere aetiologie, denke men ook aan de mogelijkheid van een irritatie door Habronema-larven.

XIV.

De toepassing van bismuthpraeparaten bij de behandeling van lues blijve voorloopig beperkt tot die gevallen, waarbij salversaan-praeparaten geen succes hebben.